Santé Canada Health Canada

RAPPORT SOMMAIRE

Examen des facteurs de risque de cancer du sein liés au style de vie et à l'environnement

Initiative canadienne sur le cancer du sein

Canada

104-03029/

RAPPORT SOMMAIRE

Examen des facteurs de risque de cancer du sein liés au style de vie et à l'environnement

---

Rapport du Groupe de travail sur la prévention primaire du cancer du sein

Initiative canadienne sur le cancer du sein

Canadian Breast Cancer Initiative

Initiative canadienne sur le cancer du sein

Membres du Groupe de travail sur la prévention primaire du cancer du sein :
Christine Friedenreich, PhD (présidente); Kristan J. Aronson, PhD; Karen DeKoning; Mark Goldberg, PhD; Ruth Heisey, MD; Valerie Hepburn; Rosemonde Mandeville, MD, PhD; Carolyn Pim, MD; Katherine Wynne-Edwards, PhD

Participantes de Santé Canada : Anastasia Chyz, D[e] Rosemarie Ramsingh, Carol Silcoff

Auteurs du document résumé dans le présent rapport, *Review of Lifestyle and Environmental Risk Factors for Breast Cancer* : Kristan J. Aronson, PhD; Sally Campbell, MSc; Janet Faith, MSc; Christine Friedenreich, PhD; Mark Goldberg, PhD; Maria-Graciela Hollm, BSc; France Labrèche, PhD; Sarah Lenz, MSc; Rosemonde Mandeville, MD, PhD; Marie-France Valois, MSc; Christy G. Woolcott, MSc; Katherine Wynne-Edwards, PhD

Rédactrice en chef du rapport sommaire : Barbara Tomlin, West Coast Editorial Associates

Notre mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes
à maintenir et à améliorer leur état de santé.

Santé Canada

© Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, 2001
N° de cat. H39-586/2001F
ISBN 0-662-86052-7

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 1

Résumés des recensions d'écrits (par sujet) 9

Chapitre 1 : *Examen de l'alimentation et du cancer du sein* 11
Chapitre 2 : *Le lien entre le cancer du sein et la consommation d'alcool* 14
Chapitre 3 : *Examen des facteurs anthropométriques et du cancer du sein* 16
Chapitre 4 : *Examen de l'activité physique et du cancer du sein* 18
Chapitre 5 : *Le lien entre le cancer du sein et le tabagisme actif et l'exposition à la fumée de tabac ambiante* 20
Chapitre 6 : *Recension des publications qui traitent des liens entre le cancer du sein et les expositions professionnelles* 22
Chapitre 7 : *Le lien entre le cancer du sein et l'exposition aux champs électromagnétiques* 25
Chapitre 8 : *Les organochlorés : une méta-analyse* 27
Chapitre 9 : *Les approches méthodologiques et hypothèses qui prennent tournure dans le domaine de l'étiologie du cancer du sein* 29
Chapitre 10 : *Examen du mécanisme d'action de certains facteurs de risque étiologiques de cancer du sein* 32
Chapitre 11 : *L'étiologie et la prévention du cancer du sein d'un point de vue évolutionniste* 35

Conclusion et recommandations de recherches futures 37

Références 39

Annexe I : Recommandations (par sujet) 40

INTRODUCTION

Anastasia Chyz, MA, Janet Faith, MSc, Christine Friedenreich, PhD, Mark Goldberg, PhD, Sarah Lenz, MSc

Le présent rapport est composé des résumés de 11 recensions d'écrits réalisées par les membres du Groupe de travail sur la prévention primaire du cancer du sein de l'Initiative canadienne sur le cancer du sein. Ces recensions ont été effectuées pour donner suite aux préoccupations soulevées au sujet du lien qui pourrait être établi entre le cancer du sein et des facteurs de risque potentiellement modifiables comme l'alimentation et l'exposition à certains produits chimiques. Les membres du Groupe de travail ont passé en revue les publications scientifiques puis ont exposé leurs constatations et recommandations dans le document intitulé *Examen des facteurs de risque de cancer du sein liés au style de vie et à l'environnement*. Les recensions documentaires ont été rédigées dans le dessein de :

- résumer les données scientifiques relatives aux liens entre certains facteurs de risque modifiables et le cancer du sein
- repérer les lacunes dans les connaissances actuelles au sujet de ces liens
- mettre en lumière les mécanismes biologiques qui pourraient être en cause si ces liens constituaient effectivement des relations de cause à effet
- formuler des recommandations au sujet des futures recherches épidémiologiques et recherches interdisciplinaires connexes

Chaque auteur ou groupe d'auteurs s'est penché sur l'un des sujets suivants :

- L'alimentation
- La consommation d'alcool
- Les facteurs anthropométriques
- L'activité physique
- Le tabagisme actif et l'exposition à la fumée de tabac ambiante
- Les expositions professionnelles
- L'exposition aux champs électromagnétiques
- Les organochlorés
- Les approches méthodologiques et hypothèses qui prennent tournure
- Les mécanismes biologiques qui interviennent dans le cancer du sein
- L'étiologie évolutionniste du cancer du sein

La présente introduction porte une description du travail de l'Initiative canadienne sur le cancer du sein et du Groupe de travail. L'introduction, en outre, fait un survol de la situation du cancer du sein au Canada et dans le monde entier. Le corps du rapport sommaire renferme les résumés de toutes les recensions d'écrits réalisées. Les recommandations du Groupe de travail sont décrites dans la conclusion, sont énumérées à la fin de chaque résumé et figurent à l'annexe.

L'Initiative canadienne sur le cancer du sein

Le cancer du sein est le cancer dont le diagnostic frappe le plus souvent les Canadiennes. Au début de l'an 2000, les estimations laissaient croire qu'on diagnostiquerait 19 200 nouveaux cas de cancer du sein et que 5 500 décès seraient attribuables à cette maladie[1]. Santé Canada, reconnaissant que le cancer du sein est un problème de santé majeur qu'il fallait aborder dans le cadre d'une initiative nationale, a

mis sur pied l'Initiative canadienne sur le cancer du sein (ICCS) en 1993. Les activités et les programmes de l'ICCS visent à :

- réduire l'incidence du cancer du sein
- réduire la mortalité des suites de cancer du sein
- améliorer la qualité de vie des patientes touchées par le cancer du sein

Phase I

Le besoin d'une initiative fédérale dans le domaine du cancer du sein a été placé au premier plan en 1992 après la publication d'un rapport du Comité permanent de la santé et du bien-être social, des affaires sociales, du troisième âge et de la condition féminine qui était intitulé « Le cancer du sein : des questions sans réponse ». Le gouvernement fédéral a réagi à ce rapport par le lancement de la phase I de l'ICCS (1993-1998), s'engageant à allouer 25 millions de dollars sur 5 ans pour appuyer la recherche sur le cancer du sein et la réalisation d'activités connexes. Le gouvernement a attribué 10 millions de dollars de sa contribution à l'Initiative canadienne pour la recherche sur le cancer du sein (ICRCS) et a affecté les autres 15 millions de dollars à l'élaboration et à l'amélioration des activités relatives aux guides de pratique clinique, au dépistage du cancer du sein, à des projets pilotes d'échange d'information et à de la formation professionnelle.

Phase II

En 1998, le gouvernement fédéral a reconnu qu'il fallait continuer de bâtir sur le travail important qui avait été réalisé dans le cadre des programmes et travaux de recherche relatifs au cancer du sein de la phase I et a réitéré son engagement à l'égard de l'ICCS. L'engagement renouvelé a donné corps à la phase II (1998-2003) qui s'est articulée autour de l'attribution d'un financement continu et stable de 7 millions de dollars par année. De plus, le Conseil de recherches médicales, désormais appelé les Instituts de recherche en santé au Canada (IRSC), a convenu d'allouer annuellement 2 millions de dollars à l'Initiative canadienne pour la recherche sur le cancer du sein pendant la même période.

L'ICCS renouvelée est le fruit de l'effort concerté des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, d'associations professionnelles, d'organismes non gouvernementaux, d'établissements universitaires et de groupes communautaires. Au cours de la phase II, les recherches et les programmes prendront de l'envergure en faisant fructifier les produits, services et autres résultats de la phase I, tout en intégrant la capacité de s'attaquer aux lacunes constatées dans les connaissances et aux nouveaux problèmes relatifs au cancer du sein. Dans le cadre de la phase II, l'ICCS traitera avant tout des domaines suivants :

- la recherche sur le cancer du sein
- la prévention, la détection précoce et le dépistage de qualité
- la surveillance et le suivi
- l'amélioration de la qualité des approches de diagnostic, de traitement et de soins.
- l'amélioration des capacités communautaires
- l'évaluation et la coordination

Le Groupe de travail sur la prévention primaire

L'ICCS a instauré le Groupe de travail sur la prévention primaire du cancer du sein en 2000 pour être en mesure de faire des recommandations au sujet des domaines prioritaires en matière de recherches et d'initiatives de prévention. C'est dans le dessein de remplir son mandat que le Groupe de travail a réalisé une série de recensions d'écrits qui portaient sur le lien entre le cancer du sein et des facteurs qui pourraient avoir un rôle à jouer dans l'étiologie de l'affection.

Étant donné que plusieurs facteurs de risque possibles peuvent être envisagés lorsqu'on traite de prévention primaire du cancer du sein, le Groupe a décidé de limiter la portée de ses travaux aux seuls facteurs de risque *modifiables*, notamment le tabagisme, la consommation d'alcool et les expositions professionnelles. De nombreuses recherches ont déjà porté sur les facteurs de risque *non modifiables*, par exemple les antécédents menstruels. En outre, il est plus indiqué d'élaborer des recommandations relatives à la santé publique et des interventions pour la population qui ciblent les comportements et les facteurs de risque que les personnes sont capables de modifier ou que les organismes de réglementation peuvent contrôler d'une façon ou d'une autre (p. ex., proscrire le recours aux produits chimiques cancérogènes dans les milieux de travail).

Nota : Il a été jugé qu'un examen des documents sur la chimioprévention du cancer du sein dépassait les limites du mandat du Groupe de travail, et c'est plutôt le Comité directeur des guides de pratique clinique pour la prise en charge et le traitement du cancer du sein de l'ICCS qui a entrepris une analyse détaillée des publications qui portent sur la chimioprévention et a élaboré un guide de pratique clinique à ce sujet en collaboration avec d'autres intervenants. Le guide présente des données probantes et des recommandations au sujet des avantages et des risques reliés à une chimioprévention du cancer du sein faisant appel aux médicaments tamoxifène et raloxifène, des modulateurs d'oestrogènes[1].

Atelier conjoint de l'ICCS/ICRCS sur la prévention primaire du cancer du sein

Les recensions d'écrits qui sont résumées dans le présent rapport ont été réalisées pour servir de cadre à un atelier sur la prévention primaire du cancer du sein. La discussion

à laquelle prendra part un groupe de scientifiques invités lorsqu'ils se joindront aux membres du Groupe de travail reposera sur les preuves épidémiologiques recueillies dans le cadre de l'*Examen des facteurs de risque de cancer du sein liés au style de vie et à l'environnement* et visera à définir les mesures qu'il faudra prendre à l'égard de la recherche sur la prévention primaire du cancer du sein.

Cet atelier aura lieu à Québec le 3 mai 2001, avant la deuxième conférence de recherche scientifique de l'ICRCS intitulée *Raisons d'espérer*. L'ICCS et l'ICRCS ont organisé cette réunion en tenant compte du but et des objectifs que voici :

But

Repérer les lacunes dans les connaissances et déterminer, dans le domaine du cancer du sein chez la femme, quels sont les besoins en recherches qui serviront également à la recherche sur la prévention primaire (à l'exclusion des études qui portent sur la chimioprévention)

Objectifs

- Évaluer les données scientifiques relatives à l'étiologie du cancer du sein
- Recommander la réalisation de recherches futures qui porteront sur les facteurs de risque modifiables en insistant particulièrement sur les facteurs de risque liés au style de vie et à l'environnement et sur les mécanismes biologiques sous-jacents qui interviennent dans l'étiologie du cancer du sein

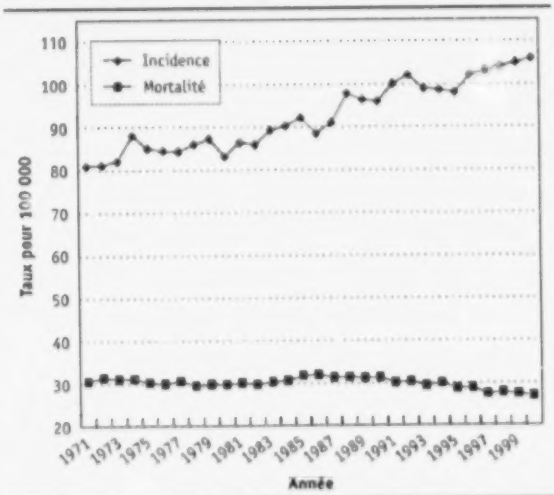
Survol du cancer du sein au Canada et dans le monde entier

Le cancer du sein est une cause importante de morbidité et de mortalité chez les Canadiennes. Les estimations actuelles indiquent qu'une Canadienne sur 9,5 sera atteinte d'un cancer du sein pendant sa vie et qu'une femme sur 26 mourra des suites de ce cancer[1].

Épidémiologie descriptive du cancer du sein

Ces 25 dernières années, les taux d'incidence ont augmenté au Canada d'environ 28 %. La progression des taux a été régulière entre 1980 et 1999 et a affiché peu de fluctuations (figure 1)[3]. Les augmentations les plus marquées ont été constatées chez les femmes âgées de plus de 50 ans. Les raisons pour expliquer cette augmentation des taux d'incidence demeurent en grande partie inconnues, mais la détection précoce du cancer du sein, possible dans la plupart des cas grâce à la mammographie de dépistage, pourrait jouer un rôle dans cette progression[4].

— Figure 1 —
Incidence du cancer du sein et taux de mortalité attribuable au cancer du sein normalisés selon l'âge (les taux sont normalisés en fonction de la composition par âge de la population canadienne en 1991)



Nota : Les taux d'incidence ont été estimés pour l'an 1996 et les années ultérieures, et les taux de mortalité ont été estimés pour l'an 1998 et les années ultérieures.

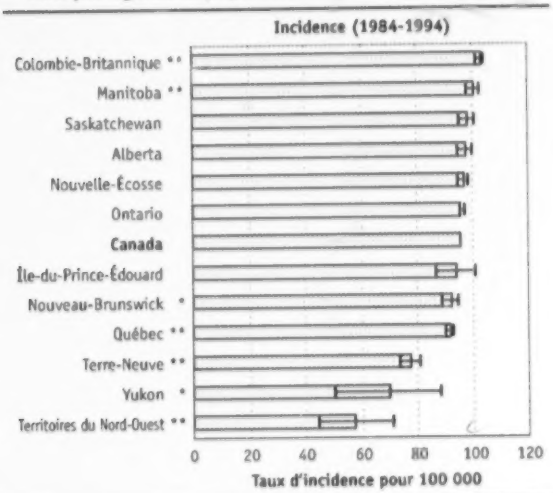
Source : *Statistiques canadiennes sur le cancer 2000*, Société canadienne du cancer, Toronto (http://www.cancer.ca).

Les taux d'incidence normalisés selon l'âge varient considérablement entre les provinces (figure 2) tandis que le Nouveau-Brunswick, le Québec, Terre-Neuve, le Yukon et les Territoires du Nord-Ouest affichent les taux les plus bas et que la Colombie-Britannique et le Manitoba présentent les taux les plus élevés. Rien n'indique clairement pourquoi les taux varient de la sorte entre les régions, cependant, les différences quant aux pratiques de déclaration pourraient être au nombre des facteurs en cause.

Les taux de mortalité du Canada présentent également des différences régionales (figure 3). Ainsi, certaines provinces dont les taux d'incidence sont relativement bas affichent des taux de mortalité relativement élevés (la Nouvelle-Écosse, le Québec, l'Ontario), alors que d'autres régions où les taux d'incidence sont relativement faibles présentent de la même façon de faibles taux de mortalité (les Territoires du Nord-Ouest, le Yukon).

À l'échelle planétaire, l'incidence du cancer du sein semble plus forte dans les pays industrialisés, et les taux les plus élevés sont constatés en Europe de l'Ouest, aux États-Unis et au Canada (figure 4)[5]. Les femmes de race blanche de la région de la baie de San Francisco, en Californie, présentent les taux d'incidence signalée les plus élevés

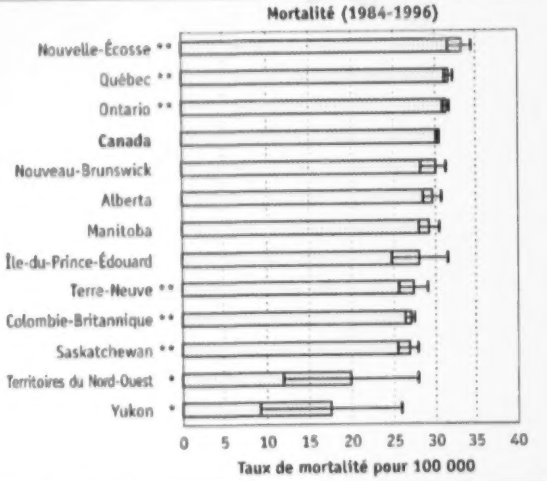
— Figure 2 —
Incidence du cancer du sein normalisée selon l'âge pour 100 000 femmes, par province ou territoire (les taux sont normalisés en fonction de la composition par âge de la population canadienne de 1991)



* VP < 0,05
** VP < 0,01

Source : *Actualités sur le cancer : Le cancer du sein au Canada*, Laboratoire de lutte contre la maladie, Santé Canada, avril 1999 (www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/publicat.html.).

— Figure 3 —
Taux de mortalité attribuables au cancer du sein normalisés selon l'âge, par province ou territoire (les taux sont normalisés en fonction de la composition par âge de la population canadienne en 1991)



* valeur-p < 0,05
** valeur-p < 0,01

Source : *Actualités sur le cancer : Le cancer du sein au Canada*, Laboratoire de lutte contre la maladie, avril 1999 (www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/publicat.html.).

(104,2 pour 100 000), et celles de la population du Gambie, les taux les plus bas (3,4 pour 100 000)[5].

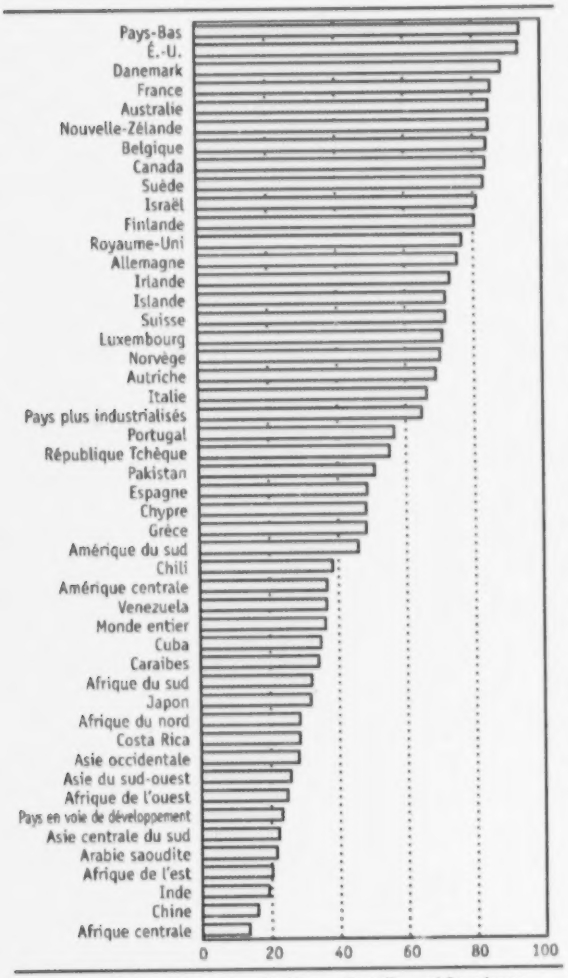
Les différences internationales, quoique leur origine ne soit pas évidente, pourraient s'expliquer en partie par la variation des pratiques d'inscription ou de la définition du cancer du sein. En outre, certaines différences relatives aux facteurs de risque de cancer du sein (p. ex., la masse corporelle, l'alimentation, les niveaux hormonaux endogènes, et des facteurs reliés à la reproduction tels l'âge à l'apparition des premières règles, la durée des cycles menstruels, la parité et la lactation) pourraient également jouer un rôle dans ces variations internationales[5]. Enfin, les différences pourraient être liées à des expositions encore inconnues à des agents dans l'environnement.

Si les taux d'incidence augmentent à l'échelle mondiale, les taux de mortalité attribuable au cancer sont à la baisse au Canada et en Europe du Nord[6,7]. D'autre part, on observe une augmentation régulière de la mortalité des suites du cancer du sein au Japon[8], même si les taux d'incidence de l'Asie sont de beaucoup inférieurs à ceux d'Amérique du Nord et d'Europe (figure 4).

Aux États-Unis, les taux de mortalité fléchissent chez les femmes de race blanche mais pas auprès des femmes des autres races[9]. Au Portugal, en Grèce, en Pologne, en Hongrie et en Italie, les taux de mortalité augmentent toujours[10]. Ces augmentations peuvent s'expliquer notamment par des inégalités sur le plan des soins de santé offerts dans les sous-populations de même que par les changements sociaux qui ont une incidence sur les facteurs de risque reliés à la reproduction, aux hormones et à l'alimentation. De plus, les mauvaises pratiques de détection précoce ou une prise en charge et un traitement inadéquats du cancer du sein une fois le diagnostic établi pourraient aussi contribuer aux augmentations de la mortalité[8].

On compte de bonnes raisons de déterminer les causes du cancer du sein et de chercher à découvrir des stratégies préventives, y compris le fardeau personnel, familial et social qu'impose la maladie, et les dépenses accrues en soins de santé qu'elle occasionne[11]. L'augmentation continue de l'incidence de cancer du sein, alors que seulement 25 % à 40 %[12] des cas pourraient être attribuables aux facteurs de risque reconnus, constitue une autre raison de chercher à déterminer les causes de cette affection[1].

— Figure 4 —
Taux d'incidence du cancer du sein par pays (estimations de 2000)



Source : *GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*, Centre international de recherche sur le cancer, Lyon, France (www.iarc.fr).

Épidémiologie analytique du cancer du sein

Le tableau 1 énumère les facteurs de risque de cancer du sein reconnus et possibles qui ne font *pas* l'objet des résumés du présent rapport[9]. Les risques relatifs estimatifs reliés à chaque facteur sont en outre présentés.

Comme l'indique le tableau 1, le facteur de risque de cancer du sein qui revêt le plus d'importance est l'âge, l'incidence augmentant considérablement après l'âge de 50 ans[9]. Les antécédents familiaux de cancer du sein constituent un autre facteur de risque très important : les risques augmentent si une parente a été atteinte d'un cancer du sein bilatéral avant la ménopause, ou si deux parentes ont présenté toute forme de cancer du sein[13]. Dans la même veine, les mutations des gènes **BRCA1** et **BRCA2** augmentent considérablement le risque de cancer du sein, mais la prévalence de ces mutations semble faible[14]. Le risque de cancer du sein augmente également s'il y a une maladie bénigne proliférative des seins, surtout l'hyperplasie atypique[9,15,16], et suivant certains facteurs liés à la reproduction comme l'apparition précoce des premières règles, une première grossesse portée à terme à un âge plus avancé, et la pauciparité[9,15,16]. Il a aussi été démontré que l'exposition de la poitrine à des rayonnements pendant les années entre la puberté et la période d'enfantement augmente le risque de cancer du sein[17]. Des facteurs tels une situation socioéconomique aisée et l'état matrimonial pourraient également augmenter le risque[9,15,16]. Des données semblent indiquer que certains facteurs, comme le recours à l'hormonothérapie substitutive et aux comprimés anovulants, auraient une incidence sur l'augmentation du risque, mais elles ne sont pas concluantes[18,19]. En ce qui concerne d'autres facteurs, notamment l'allaitement[20], l'incidence qu'ils ont sur le risque pourrait s'appliquer seulement à certains sous-groupes de la population (p. ex., les femmes chez qui le cancer est diagnostiqué après 50 ans).

Comment a-t-on choisi les sujets qui ont fait l'objet de l'*Examen des facteurs de risque de cancer du sein liés au style de vie et à l'environnement*

Avant d'entreprendre les recensions d'écrits qui ont constitué le document intitulé *Examen des facteurs de risque de cancer du sein liés au style de vie et à l'environnement*, le Groupe de travail a décidé de s'intéresser avant tout aux sujets qui pourraient être placés dans l'une des catégories suivantes :

- les facteurs de risque de cancer du sein liés au style de vie et à l'environnement qui peuvent être modifiés
- les hypothèses nouvelles et les hypothèses qui prennent tournure dans le domaine de l'étiologie du cancer du sein
- les mécanismes biologiques et les aspects évolutionnistes de l'étiologie du cancer du sein

Compte tenu du peu de temps et de ressources qui pouvaient être consacrés à ce projet, le Groupe de travail a également décidé qu'il serait impossible d'entreprendre

— Tableau 1 —

Résumé des facteurs de risque reconnus et soupçonnés relativement à l'apparition d'un cancer du sein chez la femme qui ne sont pas pris en compte dans l'*Examen des facteurs de risque de cancer du sein liés au style de vie et à l'environnement*

Facteur de risque	Estimation du risque relatif (Haut risque/Faible risque)
Facteurs de risque reconnus (risque relatif supérieur à 4,0)	
Âge	Le risque augmente de 4 fois (> 50 ans/< 50 ans)
Antécédents familiaux	
Parente atteinte d'un cancer du sein bilatéral avant la ménopause	Le risque augmente de plus de 4 fois (oui/non)
2 parentes du premier degré présentant toute forme de cancer du sein	Le risque augmente de plus de 4 fois (oui/non)
Pays natal	Le risque augmente de plus de 4 fois (Amérique du Nord, Europe du Nord/Asie, Afrique)
Maladie bénigne proliférative des seins	
Hyperplasie atypique	Le risque augmente de plus de 4 fois (oui/non)
Carcinome lobulaire in situ	Le risque augmente de plus de 4 fois (oui/non)
Présence de cellules épithéliales atypiques dans le fluide aspiré du mamelon	Le risque augmente de plus de 4 fois (oui/aucun fluide produit)
Mutations du gène BRCA1 ou BRCA2, cancer du sein en jeune âge	Le risque augmente de plus de 4 fois (oui/non)
Facteurs de risque reconnus (risque relatif de 2,1-4,0)	
Irradiation de la poitrine (rayonnement ionisant)	Le risque augmente de 2 à 4 fois si l'exposition a lieu entre la puberté et la période d'enfantement (élevé/minime)
Antécédents familiaux	
1 parente du premier degré présentant toute forme de cancer du sein	Le risque augmente de 2 à 4 fois (oui/non)
Tissu mammaire dense du point de vue mammographique	Le risque augmente de 3 à 4 fois (> 75 %/tissu gras)
Maladie proliférative bénigne des seins confirmée par biopsie	Le risque augmente de 2 à 4 fois (oui/non)
Présence de cellules épithéliales hyperplasiques non atypiques dans le fluide aspiré du mamelon	Le risque augmente de 2 à 4 fois (oui/aucun fluide)
Facteurs de risque reconnus (risque relatif de 1,1-2,0)	
Âge à la première grossesse portée à terme	Le risque augmente de 1,1 à 3 fois (> 30 ans/< 20 ans)
Ovariectomie bilatérale avant 40 ans	Le risque augmente de 1,1 à 3 fois (non/oui)
Antécédents de cancer primitif des ovaires ou de l'endomètre	Le risque augmente de 1,1 à 2 fois (oui/non)
Situation socioéconomique (revenu, éducation)	Augmentation de 1,1 à 3 fois (aisée/défavorisée)
État matrimonial	Le risque augmente de 1,1 à 2 fois (jamais mariée/déjà mariée)
Lieu de résidence	Le risque augmente de 1,1 à 2 fois (milieu urbain/milieu rural)
Race/appartenance ethnique, cancer du sein < 45 ans	Le risque augmente de 1,1 à 2 fois (personne de race blanche/hispanique, personne asiatique)
Race/appartenance ethnique, cancer du sein < 40 ans	Le risque augmente de 1,1 à 2 fois (personne de race noire/hispanique, personne asiatique)
Religion	Le risque augmente de 1,1 à 2 fois (juive/adventiste du septième jour, mormone)
Âge à la ménopause	Le risque augmente de 1,1 à 2 fois (55/ 45)
Âge à l'apparition des premières règles	Le risque augmente de 1,1 à 2 fois
Parité	Les données ne sont pas concluantes lorsqu'il y a multiparité

Facteurs de risque possibles (toutes les estimations de risque relatif inférieures à 2,0)	
Hormonothérapie substitutive	Il est possible que ce facteur entraîne une augmentation modérée du risque, mais seulement chez les femmes qui ont suivi une hormonothérapie de longue durée ou à raison de fortes doses, ou chez les femmes > 60 ans
Contraceptifs oraux	Le risque augmente de 1,5 fois (actuellement/jamais) Risque accru chez les femmes atteintes d'une maladie bénigne des seins, les femmes qui ont eu recours tardivement aux contraceptifs oraux (> 46-65) ou les femmes qui ont eu recours à ces contraceptifs à un très jeune âge (< 20 ans) et/ou avant la première grossesse
Allaitement	Le facteur semble avoir un effet protecteur, surtout chez les femmes qui ont allaité pendant une longue période à un jeune âge

un examen complet de tous les facteurs de risque de cancer du sein, et que les auteurs des recensions d'écrits devraient tâcher de déceler les domaines de la recherche sur l'étiologie du cancer du sein qui pourraient s'avérer particulièrement intéressants.

Puisque 60 % à 75 % des cas de cancer du sein ne sont pas attribuables aux facteurs de risque de cancer du sein, qu'ils soient reconnus ou soupçonnés, il importe de découvrir ce qui peut être fait pour prévenir l'apparition du cancer du sein au départ. Les travaux de recherche qui portent sur des sujets auxquels on n'accorde habituellement pas une attention suffisante ou complète pourraient s'avérer très valables (se reporter à l'annexe pour consulter une liste des recommandations du Groupe de travail au sujet de la recherche).

RÉSUMÉS DES RECENSIONS D'ÉCRITS

— CHAPITRE 1 —

Examen de l'alimentation et du cancer du sein

Christine Friedenreich, PhD

La présente recension d'écrits analyse le lien entre le cancer du sein et l'alimentation. L'auteur a examiné les documents épidémiologiques publiés jusqu'en septembre 2000 après s'être servi du rapport du Fonds mondial pour la recherche du cancer et du American Institute for Cancer Research (FMRC/AICR) intitulé *Food, Nutrition and Prevention of Cancer: A Global Perspective* à titre de point de départ autour duquel la recherche s'est articulée jusqu'en 1996. Les niveaux de preuve scientifique qui sont décrits par le groupe du FMRC/AICR ont été adoptés dans le cadre de cette recension d'écrits.

La recension présente d'abord une description des études épidémiologiques pertinentes qui ont porté sur le lien entre l'alimentation et le cancer du sein, puis suit une discussion des mécanismes biologiques qui font l'objet d'hypothèses au sujet de ce lien. Après avoir soulevé des préoccupations à l'égard des limites méthodologiques des études, la recension se termine par des recommandations au sujet de recherches futures.

Études épidémiologiques

La plupart des recherches qui ont porté sur l'alimentation et le cancer du sein ont été consacrées à la définition du rôle étiologique des gras alimentaires. À l'heure actuelle, il semble que la matière grasse totale *pourrait* augmenter le risque et que cette augmentation du risque serait attribuable en grande partie aux graisses saturées. Il a été constaté qu'il n'y aurait *peut-être* pas de lien entre les matières grasses monoinsaturées et le risque de cancer du sein, exception faite de l'huile d'olive qui pourrait offrir un effet protecteur modéré. Bien qu'il a été observé que les matières grasses polyinsaturées n'augmentaient pas le risque, on a observé divers liens qui s'appliquaient à certains sous-types d'acides gras polyinsaturés. Ainsi, les acides gras oméga-3 que contiennent les huiles de poisson pourraient diminuer le risque de cancer du sein, tandis que la consommation d'acides gras oméga-6, qui se trouvent dans les huiles végétales, ne semble pas reliée avec le risque de cancer du sein.

Les données relatives aux apports de protéines et de glucides n'étaient pas régulières et il est impossible de se prononcer à ce sujet. Certaines données semblaient indiquer que la consommation de protéines animales entraînerait une augmentation du risque et que la consommation de polysaccharides et de fibres alimentaires qui ne sont pas des amidons pourrait être liée à une diminution du risque.

Il existe des données probantes plus cohérentes en regard des liens entre les apports en micronutriments et le cancer du sein. Il a été constaté que les caroténoïdes, la ß-carotène en particulier, et la vitamine C, *pourraient* diminuer le risque de cancer du sein. Il ne semble y avoir aucun lien entre le risque de cancer du sein et le rétinol et la vitamine E. De plus, certaines données récentes indiquent que la vitamine D totale, apportée notamment par certains aliments, les suppléments et l'exposition au soleil, exerce un effet protecteur. L'effet protecteur possible de l'iode et du sélénium a fait l'objet d'hypothèses et d'études préliminaires. Les rôles exacts que jouent ces

éléments dans l'étiologie du cancer du sein demeurent toutefois imprécis.

Il y a des preuves assez uniformes et solides que la consommation de légumes et de fruits diminue le risque de cancer du sein, et que les réductions du risque les plus marquées sont entraînées par l'apport de légumes. Il est possible que la consommation de viande augmente le risque, tandis que la volaille ne serait peut-être pas reliée avec le risque de cancer du sein et que le poisson pourrait permettre de diminuer le risque. Les données relatives au lait et aux produits laitiers étaient trop irrégulières pour qu'on puisse tirer des conclusions. Bien que selon des données probantes préliminaires, le soya a un effet protecteur, ces preuves sont trop rares pour qu'on puisse se prononcer à ce sujet. Le rôle des phytoestrogènes est inconnu, notamment, des preuves indirectes préliminaires relatives à cet élément majeur des aliments au soya laissent croire qu'il aurait un effet protecteur.

Un apport calorique total élevé pourrait augmenter le risque de cancer du sein puisque les alimentations à forte teneur lipidique et calorique contribuent à l'obésité, un facteur de risque du cancer du sein postménopausique. Les régimes pauvres en calories constituent un moyen reconnu d'inhiber la tumorigénèse dans des modèles animaux et il est généralement accepté que l'apport énergétique total est un modulateur de la carcinogénèse. En dépit des méthodes statistiques élaborées pour tenir compte de l'apport énergétique, il a été difficile d'évaluer les effets indépendants des graisses alimentaires et de l'apport calorique total.

Mécanismes biologiques

De nombreux mécanismes biologiques complexes ont été décrits dans des hypothèses posées pour expliquer de quelle façon les facteurs alimentaires peuvent influer sur le risque de cancer du sein, mais aucun de ces mécanismes n'a été confirmé. Les mécanismes qui font l'objet de ces hypothèses comptent notamment les effets sur les hormones endogènes et diverses fonctions métaboliques, physiologiques et immunitaires qui interviennent aux stades d'initiation et de promotion de la carcinogénèse. Des mécanismes propres aux graisses alimentaires, aux fibres alimentaires, aux fruits et légumes, à la viande, et au lait et aux produits laitiers sont présentés. Certains travaux initiaux en recherche d'intervention étudient les effets qu'ont des modifications du régime alimentaire sur les niveaux hormonaux endogènes pour tâcher de préciser les voies biologiques par lesquelles les graisses alimentaires pourraient avoir une incidence sur le risque de cancer du sein. Ces études en sont toujours au stade préliminaire et comportent des limites méthodologiques.

Limites méthodologiques

De nombreux enjeux d'ordre méthodologique ont influé sur les résultats des études qui ont porté sur l'alimentation et le cancer du sein. Le principal problème méthodologique relevait de la mesure de l'apport alimentaire. Il est difficile d'établir de pareilles mesures compte tenu de la complexité des habitudes alimentaires et des contraintes des questionnaires destinés à évaluer l'alimentation des sujets d'études sur une longue période. En règle générale, les méthodes d'évaluation alimentaire ont porté avant tout sur les apports récents alors que sur le plan étiologique, les années déterminantes se situeraient plutôt au début de la vie ou au minimum plusieurs décennies avant le diagnostic d'un cancer. On a étudié l'influence des erreurs de mesure systématiques et aléatoires que comportent les méthodes d'évaluation alimentaire, et des méthodes qui permettent de diminuer l'incidence de ces sources d'erreurs ont été mises en application dans des études récentes et courantes.

Puisqu'elles reposaient sur une démarche « décompositionnelle » plutôt qu'« intégrée », les études sur l'alimentation et le cancer du sein ont évalué les risques reliés avec certains aliments ou nutriments en particulier plutôt que d'examiner les habitudes alimentaires dans leur ensemble. Les problèmes reliés à la confusion et à la colinéarité ainsi qu'au défaut de prise en compte des effets dans les sous-groupes ont en outre assujetti les études à des limites. Il est arrivé souvent que les apports alimentaires des populations visées par les études soient trop homogènes, ce qui a affaibli la capacité de détecter des liens possibles avec le cancer du sein. La diversité des méthodes de rajustement de l'apport énergétique total qui ont été élaborées et mises à profit dans les études épidémiologiques ont donné lieu à l'inconsistance des liens entre les matières grasses alimentaires et le cancer du sein présentés par ces études.

Recherches futures

En vue de contribuer à combler les lacunes dans nos connaissances au sujet du lien entre le cancer du sein et l'alimentation, il faudrait :

- Des méthodes améliorées d'évaluation alimentaire
- Des méthodes statistiques qui tiennent compte des erreurs de mesure
- Des études d'observation et d'intervention qui tirent davantage profit des marqueurs biologiques de l'exposition alimentaire de longue durée
- Des études épidémiologiques d'observation qui portent avant tout sur l'évaluation des expositions et des habitudes alimentaires au début de la vie

- Des études épidémiologiques d'observation qui (1) comprennent des sujets appartenant aux minorités ethniques et raciales, (2) se penchent sur la modification et le contrôle de l'effet des facteurs confusionnels, et (3) étudient davantage les sous-types de nutriments (p. ex., les acides gras alimentaires)
- Des études d'intervention qui portent sur des modifications spécifiques de régime alimentaire et sur les points à moyenne et à longue échéances
- Plus de recherches sur les mécanismes biologiques sous-jacents qui pourraient être à l'œuvre.

— CHAPITRE 2 —
Le lien entre le cancer du sein et la consommation d'alcool

Mark Goldberg, PhD, Sarah Lenz, MSc,
Sally Campbell, MSc, Marie-France Valois, MSc

La présente recension d'écrits analyse le lien entre le cancer du sein et la consommation d'alcool. Les auteurs ont examiné les études épidémiologiques publiées en anglais ou en français entre 1966 et 1999.

La recension présente d'abord une description des études, puis suit une analyse des résultats et des recommandations au sujet de recherches futures. (Les résultats de chaque étude sont ensuite résumés sous forme de tableau à la fin de la recension originale.)

Études épidémiologiques

Au total, 59 études cas témoin et 19 études de cohorte ont été examinées. Dans le dessein d'élaborer une mesure de la consommation d'alcool, les auteurs ont constaté que les indices signalés le plus souvent dans les études cas témoin (~90 % des études) rendaient compte de la consommation totale d'alcool « récente » ou « actuelle », tandis que les études de cohorte se servaient uniquement d'une mesure de la consommation d'alcool « habituelle ». Les auteurs ont jugé qu'une étude démontrait que le risque de cancer du sein était élevé si l'estimation de risque relatif pour cet indice satisfaisait à l'une des conditions suivantes :

- Des données probantes indiquaient une augmentation monotone du risque reliée à la consommation — c'était habituellement le cas si le test de la tendance linéaire s'avérait concluant sur le plan de la signification statistique (VP < 0,05).
- Les limites de confiance à 95 % associées avec le coefficient de probabilité ou le risque relatif des catégories de la plus grande consommation excluaient l'unité lorsqu'on les comparait à la catégorie de la plus faible consommation.

Résultats

Tous comptes faits, 30 % des études auxquelles ont participé des femmes préménopausées étaient positives (c.-à-d. risque plus élevé de cancer du sein), 34 % des études auxquelles ont participé des femmes ménopausées étaient positives et 54 % des études auxquelles ont pris part des participantes non ménopausées et ménopausées étaient positives. Des différences ont été observées quant à la proportion d'études positives dans chacun des genres d'étude. Les auteurs, faisant fi de l'état ménopausique, ont réuni les résultats obtenus dans tous les types d'analyse et ont constaté que 13 des 19 études de cohorte ont présenté des résultats positifs (68 %; intervalle de confiance à 95 % = 43 %_87 %), comparativement à 29 des 59 études cas témoin (49 %; intervalle de confiance à 95 % = 36 %-63 %).

Dans l'ensemble, la proportion des études positives (56 %) dépassait à peine la proportion qu'on pourrait

attribuer au hasard. Cependant, vu le petit nombre d'études prises en compte, il est impossible d'exclure une proportion aussi élevée que 66 %. Les auteurs ont calculé le risque relatif de toutes les études qui ont rapporté un risque relatif de 1,18 % (intervalle de confiance à 95 % = 1,12-1,25). Ainsi, bien que dans la meilleure des hypothèses, les données publiées appuient à peine un faible lien, les variations considérables et inexpliquées constatées entre les études justifient qu'on entreprenne de nouvelles études puisque de faibles risques excédentaires pourraient avoir des répercussions importantes sur la santé publique vu la prévalence élevée de la consommation d'alcool (plus de 30 %).

Faute de temps, on n'a pas effectué de méta-analyse quantitative de la relation dose-effet. Une pareille évaluation produirait une estimation sommaire du risque et pourrait en outre servir à détecter l'hétérogénéité dans les estimations de risque en fonction de certaines caractéristiques des études. Cette autre entreprise méta-analytique serait cruciale pour la recherche de la compréhension systématique des résultats présentés dans les publications.

Recherches futures

En vue de contribuer à combler les lacunes dans nos connaissances au sujet du lien entre le cancer du sein et l'alcool, il faudrait :

- Des études qui évaluent la consommation d'alcool pendant toute la vie et prévoient des mesures détaillées de la consommation d'alcool à différents âges de même que des mesures de la durée des périodes de consommation
- Des études qui définissent et distinguent clairement les femmes préménopausées et ménopausées et analysent séparément les données relatives à chacun de ces groupes puisque ces sous-populations diffèrent vraisemblablement en étiologies et en facteurs de risque et que la consommation d'alcool pourrait avoir un effet différent sur chacune d'elles
- Des renseignements détaillés sur le bilan des récepteurs (bilans d'œstrogènes, de progestérones, et peut-être d'autres)
- Des études qui se penchent sur les interactions statistiques entre l'alcool et les autres facteurs de risque, plus particulièrement, les interactions avec d'autres marqueurs biologiques moléculaires comme les gènes qui codent pour le p53, les systèmes du cytochrome P-450, etc.

— CHAPITRE 3 —
Examen des facteurs anthropométriques et du cancer du sein

Christine Friedenreich, PhD

La présente recension d'écrits analyse le lien entre le cancer du sein et les facteurs anthropométriques (forme du corps et taille). L'auteur a examiné tous les documents épidémiologiques publiés jusqu'en septembre 2000.

La recension présente d'abord une description des études épidémiologiques pertinentes qui ont porté sur le lien entre les facteurs anthropométriques et le cancer du sein, puis suit une discussion des mécanismes biologiques qui font l'objet d'hypothèses au sujet de ce lien. Après avoir soulevé des préoccupations à l'égard des limites méthodologiques des études, la recension se termine par des recommandations au sujet de recherches futures.

Études épidémiologiques

La forme et la taille du corps d'une personne sont représentées par plusieurs mesures dont certaines sont étroitement liées. Cette recension a pris en compte les études qui examinent les liens précis qui unissent le cancer du sein à la taille, au poids, à l'indice de masse corporelle (poids/taille^2), aux tendances de répartition des graisses, aux fluctuations pondérales et à la grosseur des seins. La façon de mesurer ces facteurs, la période de la vie du sujet où les mesures sont prises et le calendrier des mesures constituent les principaux enjeux d'ordre méthodologique. L'incidence qu'ont les facteurs anthropométriques sur le risque de cancer du sein subit l'influence de l'état ménopausique. Il faut donc étudier tous les liens séparément suivant qu'ils concernent des femmes préménopausées ou ménopausées.

Dans le groupe des femmes préménopausées, on observe une augmentation du risque de cancer du sein auprès des femmes de plus grande taille, une diminution du risque en présence d'un poids ou d'un indice de masse corporelle plus élevé, et aucun lien n'est constaté pour ce qui est de l'adiposité centrale accrue. Dans le groupe des femmes ménopausées, une augmentation du risque de cancer du sein est constatée lorsqu'il y a augmentation des niveaux de toutes les variables anthropométriques prises en compte, y compris la taille, le poids, l'indice de masse corporelle, le rapport taille-hanche, la circonférence de la taille et la prise de poids. La perte de poids semble entraîner une diminution du risque, surtout lorsqu'elle se produit plus tard dans la vie. La grosseur des seins pourrait constituer un facteur de risque de cancer du sein, mais les données actuellement disponibles ne sont pas concluantes. Les données probantes qui indiquent qu'un poids plus élevé et qu'une prise de poids après la ménopause entraînent un risque accru sont à peu près constantes d'une étude à l'autre et l'ampleur du lien est en outre assez convaincante.

Mécanismes biologiques

Plusieurs hypothèses proposent des explications des mécanismes biologiques qui relient les facteurs anthropométriques et le risque de cancer du sein. L'obésité

pourrait ainsi augmenter les niveaux d'hormones sexuelles endogènes, d'insuline et de facteurs de croissance insulinomimétiques en circulation qui à leur tour augmentent le risque de cancer du sein. Les prédispositions génétiques à l'obésité et à certaines tendances de répartition des tissus gras sont également en cause. Les personnes obèses présentent plus de tissus gras, lesquels peuvent emmagasiner les toxines et servir de source continue de substances cancérogènes.

Recherches futures

En vue de contribuer à combler les lacunes dans nos connaissances au sujet du lien entre le cancer du sein et les facteurs anthropométriques, il faudrait :

- Des méthodes nouvelles et améliorées d'évaluation des facteurs anthropométriques pour veiller à ce que les résultats soient normalisés, fiables et validés
- Un examen plus complet de la confusion et de la modification de l'effet entraînées par les autres facteurs de risque
- Des études épidémiologiques d'observation conçues pour saisir les mesures anthropométriques des sujets de l'étude pendant toute leur vie afin de pouvoir étudier l'incidence des fluctuations pondérales
- Des analyses de données qui prennent en compte les mécanismes biologiques sous-jacents
- Accorder plus d'attention aux différents sous-groupes de la population puisque le risque des personnes qui appartiennent à ces minorités pourrait être relié différemment à ces facteurs anthropométriques
- Des études de prévention de cancer du sein qui portent sur les interventions pour favoriser la perte de poids et sur les points intermédiaires du cancer du sein, d'autant que des données probantes indiquent déjà que l'adoption de stratégies de contrôle du poids pendant toute la vie réduira le risque de cancer du sein postménopausique
- Des études d'intervention qui portent sur les modifications du régime alimentaire, l'activité physique et le contrôle du poids en vue d'examiner la contribution relative de chacun de ces facteurs de risque à la diminution du risque de cancer du sein
- Des recherches qui clarifient le fonctionnement des nombreux mécanismes biologiques
- Des études qui intègrent des mesures biologiques de déterminants théoriques du risque afin que les liens qui unissent ces biomarqueurs aux facteurs anthropométriques puissent être étudiés comme il se doit
- Des recherches qui portent sur les interventions, les stratégies et les politiques qui visent à favoriser le contrôle du poids comme moyen de prévention primaire du cancer du sein.

— CHAPITRE 4 —

Examen de l'activité physique et du cancer du sein

Christine Friedenreich, PhD

La présente recension d'écrits analyse le lien entre le cancer du sein et l'activité physique. L'auteur a examiné tous les documents épidémiologiques publiés jusqu'en septembre 2000.

La recension présente d'abord une description des études épidémiologiques pertinentes, puis suit une discussion des mécanismes biologiques capables d'expliquer le lien possible entre l'activité physique et le cancer du sein. Après avoir soulevé des préoccupations à l'égard des limites méthodologiques des études, la recension se termine par des recommandations au sujet de recherches futures.

Études épidémiologiques

Des 32 études de cohorte et études cas témoin portant sur l'activité physique et le cancer du sein qui ont fait l'objet de cet examen, 21 présentaient une relation inverse, 9 n'ont observé aucun effet et 2 études ont relevé la possibilité que les femmes qui font le plus d'activité physique affichent un risque accru. L'importance de la diminution du risque s'échelonnait de 10 % à 70 % tandis que la majorité des études ont constaté une réduction du risque de 30 % à 40 % dans les catégories de plus grande activité physique. Treize des 21 études qui ont examiné cette tendance présentaient des données probantes sur la relation dose-effet.

Il n'est pas possible de tirer des conclusions définitives au sujet de l'effet de l'activité physique dans certains sous-groupes de la population puisque peu d'études se sont penchées sur ces effets et que les résultats n'étaient pas constants d'une étude à l'autre. Certaines données semblaient indiquer que l'activité physique totale constituait le paramètre de mesure le plus pertinent sur le plan étiologique et que c'est l'activité pratiquée pendant toute la vie, et non pas pendant une certaine période de la vie, qui entraînait les avantages optimaux quant à la réduction du risque de cancer du sein. De plus, ces études ne permettent pas d'établir le niveau précis d'activité qui est relié avec la réduction du risque de cancer du sein puisqu'elles reposent sur des définitions de l'activité physique qui fluctuent énormément et qu'elles n'ont pas mesuré la fréquence, l'intensité et la durée de l'activité de façon constante. Ainsi, selon ces études, certaines données indiquent que l'activité physique réduit le risque de cancer du sein. L'importance véritable de la réduction du risque demeure toutefois inconnue. En outre, il reste à déterminer quels sont le type et le niveau d'activité physique qui offrent le plus d'avantages, et quelle est la meilleure période de la vie pour en profiter.

Mécanismes biologiques

Des hypothèses ont proposé trois principaux mécanismes biologiques pour expliquer de quelle façon l'activité physique pourrait prévenir ou retarder la carcinogénèse du sein. L'activité physique pourrait exercer une influence sur le risque du cancer du sein parce qu'elle permet de diminuer l'exposition aux œstrogènes endogènes, de réduire l'obésité et l'adiposité abdominale et d'améliorer la fonction immunitaire. L'activité physique pourrait en outre avoir une incidence sur le risque par l'intermédiaire de

facteurs de risque qui lui sont étroitement liés et qui suivent le même enchaînement de cause à effet. Puisque l'activité physique, l'alimentation et les facteurs anthropométriques sont des facteurs de risque de cancer du sein reliés entre eux, les effets que ces facteurs produisent seuls ou conjointement doivent faire l'objet d'études plus poussées.

Limites méthodologiques

On a constaté que les études recensées comportaient un certain nombre de limites méthodologiques, y compris des erreurs de mesure de l'activité physique, un contrôle insuffisant de la confusion et un examen incomplet de la modification de l'effet. Les erreurs relatives à la mesure de l'activité physique auraient pu biaiser les résultats jusqu'à les annuler et par le fait même, réduire l'ampleur des estimations de risque. De même, la véritable ampleur du lien entre l'activité physique et le cancer du sein a pu être dissimulée par la confusion résiduelle et en raison de l'examen insuffisant de l'effet dans les sous-groupes de la population visée par l'étude. Il est probable que l'activité physique influe différemment sur le risque de cancer du sein des membres de chacun des principaux sous-groupes de la population. Cependant, les études qui ont examiné ces sous-groupes sont trop peu nombreuses et il est impossible de tirer des conclusions définitives quant aux effets.

Recherches futures

En vue de contribuer à combler les lacunes dans nos connaissances au sujet du lien entre le cancer du sein et l'activité physique, il faudrait :

- Des méthodes améliorées de mesure qui saisissent tous les *types* d'activité physique (p. ex., activités professionnelles, ménagères et récréatives) et qui permettent d'évaluer tous les *paramètres* de l'activité (p. ex., fréquence, intensité et durée) pendant la *vie entière* des sujets (p. ex., de l'enfance à l'année de référence)
- Plus d'études épidémiologiques d'observation qui reposent sur de meilleures mesures de l'activité physique, qui incluent tous les facteurs de confusion possibles et qui examinent l'effet de l'activité physique dans chacun des sous-groupes de la population pour évaluer la modification de l'effet dans toute son amplitude
- Plus de recherches qui portent sur les mécanismes biologiques sous-jacents afin de préciser les voies mécanistiques par lesquelles l'activité physique a une incidence sur le risque de cancer du sein et de rendre possible la réalisation d'études d'intervention qui traitent d'activité physique et de prévention du cancer
- Des études qui permettraient la formulation de prescriptions plus précises au sujet du type et du niveau d'activité physique ainsi que de la période pour pratiquer ces activités qui seraient susceptibles de réduire le risque de cancer du sein (les études d'intervention constitueraient l'ultime objectif à atteindre dans le domaine des recherches futures qui traitent d'activité physique et de prévention du cancer du sein).

— CHAPITRE 5 —
Le lien entre le cancer du sein et le tabagisme actif et l'exposition à la fumée de tabac ambiante

Mark Goldberg, PhD, Janet Faith, MSc, Sally Campbell, MSc, Marie France Valois, MSc

Cette recension d'écrits analyse le lien entre le cancer du sein et le tabagisme actif ou l'exposition à la fumée de tabac ambiante. Les auteurs ont examiné les études épidémiologiques en anglais publiées entre 1966 et 1999.

La recension présente d'abord une description des études, puis suit une analyse des résultats relatifs au tabagisme actif et à la fumée de tabac ambiante. (Les résultats des études sont ensuite résumés sous forme de tableau à la fin de la recension originale.)

Études épidémiologiques

Au total, 50 études cas témoin et 12 études de cohorte qui ont fait état d'un lien entre le tabagisme actif ou la fumée de tabac ambiante et le cancer du sein (postménopausique, préménopausique ou préménopausique et postménopausique réunis) ont fait l'objet de l'examen. Dans le dessein d'élaborer une mesure du tabagisme actif, les auteurs ont constaté que le statut de fumeuse était l'indice le plus fréquemment signalé dans les études. L'indice reposait sur les catégories suivantes : les personnes n'ayant « jamais » fumé, les « anciennes » fumeuses et les fumeuses « actuelles ». Les études ont de plus recouru à une mesure du tabagisme cumulatif, exprimé habituellement en paquets-années.

Dans les études de cohorte, on a généralement évalué le statut de fumeuse, tel que mesuré au moment du recrutement, le tabagisme cumulatif et le nombre de cigarettes par jour. Les auteurs ont jugé qu'une étude démontrait que le risque de cancer du sein était élevé si l'estimation de risque relatif du statut actuel de fumeuse active était de beaucoup supérieure à l'unité (limites de confiance à 95 % excluant l'unité) ou si elle satisfaisait à l'une des conditions suivantes :

- Des données probantes indiquaient une augmentation monotone du risque reliée à la consommation — c'était habituellement le cas si le test de la tendance linéaire s'avérait concluant sur le plan de la signification statistique (VP < 0,05).
- Les limites de confiance à 95 % associées avec le coefficient de probabilité ou le risque relatif des catégories de la plus grande consommation excluaient l'unité lorsqu'on les comparait à la catégorie de la consommation la plus faible.

Aucune mesure unique de la fumée de tabac ambiante n'était représentative, et l'exposition à la fumée de tabac ambiante n'a été évaluée que par un petit nombre d'études. Par conséquent, il a été décidé de ne pas estimer la proportion des études positives.

Résultats

Dans l'ensemble, la proportion d'études ayant porté sur le tabagisme actif qui étaient positives (31 %) était de

beaucoup inférieure à la proportion qui pourrait être produite par hasard. Une estimation sommaire du risque relatif a été calculée en tirant profit des techniques méta-analytiques standard suivant les catégories des personnes n'ayant « jamais » fumé, des fumeuses « actuelles » et des « anciennes » fumeuses. Des effets de très petite envergure qui atteignaient tout de même le seuil de la signification statistique ont été constatés pour les trois mesures du tabagisme actif de toutes les études (les risques relatifs regroupés se situaient entre 1,06 et 1,09). En outre, quelques études ont fait valoir une augmentation monotone du risque suivant l'exposition accrue, bien qu'il soit peu probable que ces études aient reposé sur une puissance suffisante pour détecter les liens dose-effet qui décrivaient de très faibles pentes.

En se fondant sur de faibles risques relatifs regroupés et sur des constatations insuffisantes au chapitre des liens dose-effet, les auteurs ont provisoirement conclu que les données ne permettaient pas d'appuyer un lien entre le tabagisme actif et le cancer du sein. La possibilité qu'existent de faibles risques excédentaires ne peut toutefois pas être écartée. De petits risques excédentaires pourraient entraîner des retombées sur la santé publique puisque la prévalence du tabagisme est plutôt élevée (plus de 30 %).

Trop peu d'études ont porté sur la fumée de tabac ambiante, et il est impossible de tirer quelque conclusion définitive. Plusieurs des études étaient de moindre envergure et la puissance pour déceler de très faibles risques excédentaires était également plutôt limitée.

Recherches futures

En vue de contribuer à combler les lacunes dans nos connaissances au sujet du lien entre le cancer du sein et l'exposition à la fumée de tabac, il faudrait :

- Des études qui définissent clairement les femmes préménopausées et ménopausées et analysent séparément les données relatives à chacun de ces groupes puisque ces sous-populations diffèrent vraisemblablement en étiologies et en facteurs de risque et que la fumée du tabac pourrait avoir un effet différent sur chacune d'elles
- Des renseignements détaillés sur le bilan des récepteurs (bilans d'œstrogènes, de progestérones, et peut-être d'autres)
- Des données biologiques détaillées pour déterminer s'il y a des interactions génétiques et environnementales spécifiques (p. ex., des gènes qui codent pour le p53 et les systèmes enzymatiques du cytochrome P-450 ou le bilan d'acétylisation).

— CHAPITRE 6 —
Recension des publications qui traitent des liens entre le cancer du sein et les expositions professionnelles

France Labrèche, PhD

La présente recension d'écrits analyse le lien entre le cancer du sein et l'exposition professionnelle aux produits chimiques, au rayonnement, aux champs électromagnétiques et aux conditions de travail dans un éventail d'industries. L'auteur a examiné les documents publiés entre 1994 et septembre 2000.

La recension présente d'abord une description des mécanismes biologiques qui pourraient relier les expositions professionnelles au cancer du sein dans trois catégories : les expositions à des produits chimiques, les expositions à des agents physiques et les expositions de type organisationnel. On établit ensuite si les études recensées sont descriptives ou analytiques, puis les résultats sont décrits en fonction de l'industrie, de la profession ou de la nature de l'exposition. La recension se termine par des recommandations au sujet de recherches futures.

Mécanismes biologiques

Il est possible de soulever plusieurs hypothèses lorsqu'on étudie les mécanismes biologiques qui pourraient relier les expositions professionnelles et le cancer du sein. Qu'elles soient de nature chimique, physique ou organisationnelle, la majorité des expositions peuvent être classées en fonction de leurs effets sur le cancer du sein, suivant qu'ils sont directs ou indirects.

Les expositions aux produits chimiques

Une hypothèse propose que certains types de produits chimiques, nommément les solvants organiques, sont concentrés dans les tissus mammaires en dehors des périodes de lactation et stagnent dans les canaux galactophores où ils se transforment ensuite en métabolites réactifs qui ont des effets nuisibles.

Puisque le cancer du sein est une affection reliée aux œstrogènes, il est vraisemblable que les produits chimiques qui reproduisent l'effet de l'œstrogène pourraient avoir une incidence sur le risque de cancer du sein. Cette hypothèse est retenue à l'égard des organochlorés et d'autres produits chimiques halogénés. L'interférence immunitaire ou l'induction du cytochrome P-450 pourraient constituer d'autres voies d'action.

Les expositions aux agents physiques

Des effets directs et indirects de l'exposition aux agents physiques ont également été reliés avec le cancer du sein. Par exemple, il a été démontré que les rayons ionisants causent différents types de cancer chez les humains qui y sont exposés et que c'est probablement un mécanisme entraînant des dommages directs de l'ADN qui est à l'œuvre.

L'exposition aux champs électromagnétiques est un exemple d'action indirecte : l'énergie transmise par ces champs ne semble pas suffisante pour causer des dommages directs aux cellules mais pourrait suffire à réduire la production normale de mélatonine, une hormone régulatrice de l'immunostimulation. Stevens et ses collaborateurs ont posé une hypothèse selon laquelle le risque de cancer est augmenté par l'exposition aux champs électromagnétiques parce qu'ils agissent sur les propriétés oncostatiques de la mélatonine, permettent l'augmentation des niveaux d'œstrogènes et de prolactine, et que par conséquent, ils ont une incidence indirecte sur les sécrétions hormonales.

Les facteurs organisationnels

L'effet de l'« éclairage de nuit », c'est-à-dire l'exposition à la lumière chez les personnes qui occupent des postes alternants ou des postes de nuit, est un facteur organisationnel qu'il est possible de relier avec le cancer du sein. Il est connu que cette exposition entraîne une diminution rapide de la production de mélatonine.

Au nombre des facteurs organisationnels, on compte également l'ampleur de l'activité physique qu'il faut déployer dans le cadre d'un emploi donné. De nombreuses hypothèses ont été proposées au sujet de la relation entre l'activité physique et le cancer du sein. Des hypothèses traitent notamment de l'effet bénéfique de l'activité physique sur la fonction immunitaire, des effets anti-oestrogéniques (auprès des femmes préménopausées aussi bien que des femmes ménopausées) et de la réduction de l'obésité qui, partant, diminue la quantité de tissus gras dans lesquels les produits chimiques nuisibles sont susceptibles de s'accumuler.

Résultats

Les études prises en compte dans le cadre de cette recension ont été classées à titre d'études descriptives (considérées comme des indicateurs des liens possibles) ou à titre d'études analytiques (études cas témoin et études de cohorte), auxquelles on a accordé plus de poids.

Industries chimiques et pharmaceutiques

Les résultats produits par des études qui portaient sur les professions dans les industries chimiques et pharmaceutiques et des études qui traitaient de certains produits chimiques ne sont pas consistants. De même, les personnes qui travaillent dans ces industries sont exposées à divers niveaux d'une vaste gamme de produits chimiques, ce qui complique l'interprétation des résultats. Il conviendrait en outre de souligner que plusieurs des études publiées ont été effectuées par les entreprises chimiques ou pharmaceutiques en question.

Bureaux et secteurs professionnels

Nombre d'études descriptives qui reposaient sur des données administratives ont signalé des liens entre le cancer du sein chez la femme (l'incidence ou la mortalité) et les emplois professionnels et de bureau (à l'exclusion des professions de la santé). Les chiffres qui rendaient compte de risques excédentaires significatifs sur le plan statistique étaient plutôt impressionnants dans quelques-unes des catégories professionnelles. En fait, il est difficile de reconnaître les expositions à des agents spécifiques en milieu de travail dans la plupart de ces catégories professionnelles, et par le fait même, l'interprétation des résultats est ardue. Les risques excédentaires qui ont été signalés pour ces professions pourraient fort bien avoir fait l'objet d'une confusion relative aux facteurs de la reproduction. En outre, aucune estimation du risque n'a été établie en fonction de la durée de l'emploi.

Industries des cosmétiques, de la coiffure et de la beauté

On trouve dans les documents disponibles peu de données qui indiquent que les cosmétologues, les coiffeuses et les esthéticiennes courent un risque accru de cancer du sein. Quelques études positives qui ont été réalisées récemment présentent toutefois des estimations de risque élevées, et puisque certains produits de beauté et de soins des cheveux contiennent des substances qui ont été reconnues comme possiblement ou probablement cancérogènes (p. ex., le dichlorométhane, le perchloroéthylène, le formaldéhyde, certains pigments, les amines), il convient de réaliser des études plus poussées sur ce secteur économique.

Industrie du transport aérien

Les membres de l'équipage naviguant sont exposés à des rayons cosmiques, à des champs électromagnétiques, à des rayons ultraviolets, à des pesticides et aux émanations de carburéacteur. Très peu d'études ont traité de ces travailleuses et, jusqu'à maintenant, le niveau des risques décelés pourrait être attribué aux facteurs de confusion.

Industrie agricole ou horticole

Il semble que les agricultrices, jardinières et autres travailleuses qui doivent manipuler des pesticides ne courent pas nécessairement un risque plus élevé d'être atteintes d'un cancer du sein ou d'en mourir, même si ces professions supposent des expositions à des produits chimiques qui ont été reliés avec certains types de cancer.

Secteur de la santé

La santé constitue un secteur extrêmement varié dans la mesure où il rassemble toutes sortes de professions et une multitude de types et de niveaux d'expositions. Les études qui ont porté sur les infirmières et les infirmières auxiliaires ne présentent pas de preuves solides d'un lien avec le cancer du sein. Des données probantes indiquent toutefois qu'il pourrait y avoir un lien entre le travail dans un laboratoire de routine ou de recherche et l'accroissement du risque.

Industries manufacturières

Les études disponibles qui se sont penchées sur les fabricants de caoutchouc et de produits de plastique et sur les industries du bois et des pâtes et papiers ont démontré une augmentation des risques. Malheureusement, la plupart de ces études ont examiné uniquement la mortalité, et presque toutes les études étaient très faibles sur le plan de la puissance statistique nécessaire pour détecter une augmentation du risque.

Rayonnement ionisant

S'il est vrai que l'exposition aux rayons ionisants constitue un facteur de risque de cancer du sein reconnu, jusqu'ici, aucune des études réalisées à ce sujet n'a fait état de risques excédentaires convaincants. L'absence d'un tel lien s'explique probablement par un certain nombre de facteurs : les faibles doses de rayonnement cumulatif auxquelles sont exposées les techniciennes en radiologie et les travailleuses de l'énergie atomique, l'imprécision des mesures sur lesquelles reposaient la plupart des études, le suivi quelque peu court, et d'autres facteurs de confusion et de biais.

Champs électromagnétiques

Peu d'études épidémiologiques ont été menées auprès des travailleuses exposées aux champs électromagnétiques. Bien qu'on observe de nombreuses irrégularités dans les mesures de l'exposition, les études les plus récentes, qui tiennent compte de l'état ménopausique et se penchent sur l'incidence plutôt que sur la mortalité, commencent à converger vers la démonstration d'un lien entre l'exposition aux champs électromagnétiques et le cancer du sein chez les femmes préménopausées.

Organochlorés et solvants organiques

L'hypothèse désormais populaire qui établit un lien entre le cancer du sein et l'exposition aux organochlorés porte sur les expositions alimentaires et environnementales plutôt que sur l'exposition professionnelle. Les études existantes qui traitent de l'exposition professionnelle ne sont pas concluantes quant à la possibilité d'un tel lien avec le cancer du sein puisqu'elles examinent en bloc les données probantes relatives aux solvants organiques. De nouveau, la plupart des études ont analysé la mortalité et très peu d'entre elles ont tenu compte de l'état ménopausique.

Activité physique professionnelle

Les publications disponibles qui traitent de l'activité physique professionnelle indiquent qu'elle pourrait diminuer le risque de cancer du sein, mais on constate de nouveau certaines contradictions entre les études.

En se fondant sur les documents disponibles, nous pouvons déduire que les travailleuses qui occupent les emplois suivants pourraient courir un risque accru de cancer du sein :

- les emplois qui comportent une exposition aux champs électromagnétiques
- les emplois qui comportent une exposition à des mélanges de produits chimiques, y compris des solvants (p. ex., les membres du personnel de laboratoire, particulièrement dans les domaines biomédicaux)

Puisque peu d'études de grande qualité ont visé précisément l'évaluation des risques professionnels de cancer du sein, il est impossible de déterminer catégoriquement les facteurs de risque de cancer du sein reliés aux expositions professionnelles.

Recherches futures

En vue de contribuer à combler les lacunes dans nos connaissances au sujet du lien entre le cancer du sein et les expositions professionnelles, il faudrait :

- Recourir à des indicateurs perfectionnés des expositions professionnelles (surtout pour les « nouvelles » expositions comme les champs électromagnétiques)
- Élaborer des marqueurs biologiques de l'exposition pour les cas d'expositions fugitives à des composés très réactifs
- De meilleures analyses des tendances du rapport entre l'exposition et les réactions qui prennent en considération les facteurs d'erreur qui se rattachent aux évaluations rétrospectives de l'exposition
- Des études qui portent avant tout sur les données relatives à l'incidence et reposent autant que possible sur les cas confirmés par diagnostic histologique
- Des études qui prennent en considération le bilan des récepteurs d'œstrogènes et de progestérones des tumeurs et qui tiennent toujours compte de l'état ménopausique
- Une analyse des substances ou des situations qui pourraient déstabiliser l'équilibre hormonal.

— CHAPITRE 7 —
Le lien entre le cancer du sein et l'exposition aux champs électromagnétiques à fréquence extrêmement basse

Mark Goldberg, PhD, Maria-Graciela Hollm, BSc

Cette recension d'écrits analyse le lien entre le cancer du sein et l'exposition aux champs électromagnétiques. Les auteurs ont examiné les études épidémiologiques en anglais, en français et en espagnol qui ont été publiées entre 1966 et 1999.

La recension présente d'abord une description des études, puis suit une analyse des résultats et des recommandations au sujet de recherches futures. (Les résultats des études sont ensuite résumés sous forme de tableau à la fin de la recension originale.)

Études épidémiologiques

Le lien possible entre les champs électromagnétiques et le cancer du sein a suscité un vif intérêt au cours des 20 dernières années. En 1998, les National Institutes of Health des É.-U. ont demandé qu'on consacre plus de recherches à l'étude des champs électromagnétiques en déclarant qu'il s'agissait d'agents possiblement cancérogènes pour les humains, et le Centre international de recherche sur le cancer a affirmé qu'il était urgent d'effectuer des recherches sur les champs électromagnétiques en regard de certains types de cancer chez l'humain.

Au total, 30 articles ont été recensés et classés suivant qu'ils avaient examiné l'exposition aux champs électromagnétiques provenant de sources en milieu professionnel, de sources dans les habitations (lignes électriques ou appareils électroménagers) ou de multiples sources.

Résultats

Les données recueillies dans ces quelques études ne présentaient pas de preuves convaincantes qu'il y avait des liens positifs entre le cancer du sein et l'exposition aux champs électromagnétiques. Une explication possible de ces constatations est que les champs électromagnétiques ne causent pas le cancer du sein. Les données toutefois ne sont pas particulièrement solides puisque les études épidémiologiques, surtout celles qui traitent d'exposition professionnelle, sont assujetties à des limites susceptibles de déboucher sur des estimations atténuantes du risque et sur une moindre puissance statistique de détection des effets de faible envergure, s'il en est.

Les limites de ces études comptent la classification erronée des expositions, la classification erronée quant à l'affection (particulièrement dans les études qui portent sur les certificats de décès) et l'absence de contrôle des variables confusionnelles essentielles. Les enjeux relatifs aux classifications erronées et à la puissance statistique sont particulièrement pertinents dans la mesure où il est probable que le lien ne sera pas de grande envergure. La plupart de ces études ne pouvaient déceler de risques excédentaires de l'ordre de 20 % à 50 %.

Recherches futures

En vue de contribuer à combler les lacunes dans nos connaissances au sujet du lien entre le cancer du sein et l'exposition aux champs électromagnétiques, il faudrait :

- Des études qui mesurent tous les facteurs de confusion pertinents et qui sont assez puissantes sur le plan statistique pour détecter de faibles risques excédentaires
- Des études qui tiennent compte de l'état ménopausique et du bilan des récepteurs d'œstrogènes
- Recourir à des sources plus précises de renseignements sur l'exposition.

— CHAPITRE 8 —

Les organochlorés : une méta-analyse

Christy G. Woolcott, MSc, Kristan J. Aronson, PhD

Cette recension d'écrits analyse le lien entre le cancer du sein et les organochlorés, une grande classe de produits organiques chlorés et lipophiles qui comprend les dioxines, les furannes, le DDT et le DDE produit de sa métabolisation, ainsi que les biphényles polychlorés (BPC). Les auteurs ont examiné les documents épidémiologiques publiés jusqu'en novembre 2000.

Cette recension résume les résultats des études qui ont analysé le pouvoir cancérogène de divers organochlorés, puis se termine par des recommandations au sujet de recherches futures.

Études épidémiologiques

On a examiné 33 articles de recherche qui présentaient des données tirées de 26 études portant sur le risque de cancer du sein par rapport à l'exposition à une variété d'organochlorés.

Les organochlorés sont notamment au centre de la recherche parce qu'ils ont été abondamment utilisés dans le passé et qu'ils sont désormais omniprésents dans l'environnement en raison de leur structure chimique complexe grâce à laquelle ils résistent à la dégradation. La principale voie d'exposition chez les humains est l'alimentation. On trouve désormais des organochlorés dans les tissus adipeux de presque tous les humains et ces produits pourraient fort bien avoir une incidence sur le risque de cancer du sein en agissant comme cancérogènes directs ou comme agonistes ou antagonistes d'hormones stéroïdes tels les œstrogènes et les androgènes.

Résultats

En règle générale, les résultats recueillis dans les études qui portaient sur le lien entre les BPC totaux et le risque de cancer du sein sont nuls : le coefficient de probabilité sommaire de toutes les études réunies s'établissait à 0,94. Les résultats des études étaient sensiblement hétérogènes mais aucune des caractéristiques de modèle qui ont été étudiées en détail n'a permis de prévoir la variation entre les études. Les résultats découlant des études qui présentaient des analyses spécifiques des congénères n'étaient pas cohérents ou convaincants. Seul un petit nombre de chercheurs avaient effectué des analyses qui s'attardaient à l'effet des corrélations entre les congénères du BPC.

Les résultats des études qui portaient sur le lien entre le DDE et le risque de cancer du sein étaient en outre presque nuls. L'estimation du coefficient de probabilité pour l'augmentation de 1 000 nanogrammes de DDE par gramme-lipide s'établissait à 1,03. L'exclusion de certaines études ne modifierait pas le coefficient de probabilité sommaire presque nul qui a été observé. Aucune des caractéristiques de modèle qui ont fait l'objet d'études approfondies n'a permis de prévoir la variation entre les études. De plus, les résultats des études qui portaient sur d'autres organochlorés (principalement des pesticides) n'ont pas révélé des liens convaincants.

Recherches futures

En vue de contribuer à combler les lacunes dans nos connaissances au sujet du lien entre le cancer du sein et l'exposition aux organochlorés, il faudrait :

- Une évaluation des expositions qui mesure l'exposition pendant les périodes cruciales pour la carcinogénèse du cancer du sein plutôt que l'exposition cumulative
- Élaborer et utiliser des méthodes qui examinent l'incidence qu'ont divers composés d'organochlorés. Par exemple, des chercheurs pourraient étudier uniquement certains contaminants tout en contrôlant d'autres substances et en jaugeant les niveaux de contaminants dans différents groupes de structure-activité (p. ex., produits oestrogéniques, androgéniques, semblables à la dioxine)
- Mettre à profit des techniques statistiques telle l'analyse en composantes principales pour estimer les effets conjoints des congénères
- Recourir à une démarche qui repose sur les équivalents toxiques totaux pour évaluer l'exposition aux effets de composés semblables à la dioxine, ou à une démarche d'équivalents oestrogéniques totaux
- Des études qui portent sur les déterminants d'effet qui ont une incidence sur le métabolisme des organochlorés ou qui suivent la même voie de carcinogénèse que les organochlorés. Les polymorphismes sur des gènes qui codent les enzymes du cytochrome du P-450, l'aromatase, le cathéchol-O-méthyltransférase, les récepteurs d'œstrogènes, et les récepteurs d'androgènes constitueraient de bons sujets à étudier dans le cadre de cette recherche
- Des études qui portent sur d'autres facteurs qui ont une incidence sur la concentration d'organochlorés dans le corps, comme l'indice de masse corporelle, la parité et les antécédents de lactation
- Des études qui portent sur les organochlorés et les contaminants qui perturbent le système endocrinien comme le tris(4-chlorophényl)méthane, le tris(4-chlorophényl)méthanol et les agents de surface à l'alkylphénol éthoxylé.

— CHAPITRE 9 —
Les approches méthodologiques et hypothèses qui prennent tournure dans le domaine de l'étiologie du cancer du sein

Kristan J. Aronson, PhD, Christy G. Woolcott, MSc

La présente recension d'écrits analyse les approches méthodologiques et hypothèses qui prennent tournure dans le domaine de l'étiologie du cancer du sein. Les auteurs ont examiné les documents épidémiologiques publiés jusqu'au 15 février 2001.

La recension présente une discussion des facteurs de risque qu'il vaudrait la peine d'étudier : des préparations pharmaceutiques, des substances environnementales et industrielles, des virus, des hormones, des facteurs et des récepteurs de croissance ainsi que des événements qui se produisent tôt dans la vie. La recension présente en outre une discussion des voies biologiques qui pourraient faire l'objet d'études de même que des méthodes et des techniques qui pourraient être intégrées dans des études épidémiologiques traitant des facteurs de risque. La recension se termine par des recommandations au sujet de recherches futures.

Études épidémiologiques

Les recensions d'écrits et des entretiens avec des personnes-ressources clés ont permis de cerner des voies biologiques, des facteurs de risque et des approches méthodologiques spécifiques qui pourraient servir à approfondir nos connaissances au sujet de l'étiologie du cancer du sein. Les preuves scientifiques relatives aux nouveaux facteurs de risque potentiels qui sont envisagés dans le présent rapport sont faibles par définition et ce tout simplement parce que trop peu d'études ont été menées dans le domaine jusqu'à maintenant.

Résultats

Tandis qu'ils passaient en revue les publications courantes, les auteurs ont constaté que peu de facteurs spécifiques pouvaient être considérés comme « nouveaux » ou « en émergence ». Certains facteurs qu'on pourrait qualifier de la sorte sont abordés dans d'autres volets du présent *Examen des facteurs de risque de cancer du sein liés au style de vie et à l'environnement* (p. ex., le chapitre 1 signale les phytoestrogènes et les vitamines, et le chapitre 8 traite des organochlorés).

Au cours de la recension d'écrits, les auteurs ont observé en outre que la connaissance des voies biologiques et le recours à certaines approches méthodologiques pourraient améliorer les recherches étiologiques futures. Bien que ces approches méthodologiques pourraient, à vrai dire, ne pas faire appel à de nouvelles hypothèses, leur intégration dans les études épidémiologiques qui portent sur les facteurs de risque pourrait aboutir à une meilleure compréhension de l'étiologie du cancer du sein.

Voies biologiques

De nombreux mécanismes biologiques sont invoqués à titre de raison d'être par des études épidémiologiques, y compris la perturbation du système endocrinien, l'induction de lésions génétiques et l'altération de la mitose, pour ne citer que quelques exemples. Il est connu que l'apoptose, ou la mort cellulaire programmée, est un processus clé de la croissance des tumeurs. Il serait intéressant de découvrir si les facteurs modifiables dont on a observé l'incidence sur les voies apoptogènes dans un contexte de laboratoire influeraient également sur le cancer du sein dans les études qui visent des populations humaines. Il conviendrait en outre de faire des études plus poussées sur l'hypothèse au sujet de l'antigène fœtal, laquelle a été formulée pour expliquer que le risque de cancer du sein augmente chez les femmes pendant une période de courte durée après la grossesse puis diminue ensuite jusqu'à atteindre des niveaux inférieurs à ceux observés chez les nullipares, une constatation qui semble paradoxale. Il faudra plus de recherches pour confirmer dans quelle mesure les mécanismes présentés interviennent comme cause du cancer du sein.

Les facteurs de risque qui émergent

Substances environnementales et industrielles

Des produits chimiques omniprésents dans l'environnement qui pourraient être des « perturbateurs du système endocrinien » ont été le point de mire de certaines des recherches récentes sur le cancer du sein (voir la discussion sur les organochlorés au chapitre 8). Certains produits chimiques, même ceux qui sont reconnus comme des perturbateurs du système endocrinien, pourraient en fait participer à l'apparition du cancer du sein par l'intermédiaire d'autres mécanismes (p. ex., dommages directs à l'AND). Au nombre des produits chimiques qui peuvent perturber le système endocrinien, on compte des plastifiants comme les phtalates, les alkylphénols et le bisphénol A, et d'autres composés qui agissent sur le système endocrinien comme les fongicides, les pesticides et les herbicides. On étudie présentement les organohalogénés, une autre classe de produits chimiques qui perturbent le système endocrinien, et une attention toute particulière est accordée aux éthers polybromobiphényliques (PBBE) qui sont utilisés comme ignifuges.

Enfin, au nombre des autres facteurs signalés dans cette section, on compte les métaux lourds, dont particulièrement le cadmium, de même que la MX, un sous-produit de la chloration de l'eau, le styrène et la pollution de l'air

Produits pharmaceutiques

Très peu d'études épidémiologiques ont été effectuées pour évaluer le lien possible entre le cancer du sein et l'exposition à des produits pharmaceutiques. Seules quelques études de surveillance et études cas témoin ont été publiées, et il faut faire plus de recherches dans ce domaine.

Virus

La recherche sur le rôle étiologique des virus est redevenue populaire tout récemment. Un article récent qui présentait une étude descriptive et une vaste étude analytique effectuées aux É.-U. appuie dans une certaine mesure l'hypothèse selon laquelle une infection primaire retardée par virus d'Epstein-Barr (VEB) pourrait favoriser l'accroissement du risque de cancer du sein.

Facteurs sociaux

Les facteurs sociaux qui sont susceptibles d'être en amont de la carcinogénèse dans l'enchaînement causal du cancer du sein doivent être étudiés maintenant que les techniques de l'épidémiologie sociale sont plus précises et qu'il est possible de déterminer quelles sont les variables pertinentes.

Hormones

La recherche sur les hormones endogènes à titre de facteurs de risque de cancer du sein n'a rien de nouveau, mais de nouvelles hypothèses et méthodes ont pris tournure récemment. De concert avec les réunions de spécialistes et les publications de recensions qui ont eu lieu ces derniers temps, l'apparition de ces hypothèses et méthodes a renouvelé l'intérêt que suscite ce domaine potentiellement important. Par exemple, selon une nouvelle hypothèse, l'estradiol pourrait jouer un double rôle dans la carcinogénèse, provoquant des lésions génétiques tout en stimulant la prolifération à médiation par récepteurs hormonaux.

Facteurs et récepteurs de croissance

L'élargissement de l'éventail des hormones étudiées, qui passe par l'examen d'autres récepteurs hormonaux que ceux d'œstrogènes et d'œstrogène, pourrait nous permettre de mieux comprendre les liens entre les hormones, les facteurs et récepteurs de croissance et le risque de cancer du sein. Ainsi, puisque l'interaction entre les cellules épithéliales et le stroma ont de l'importance pour la carcinogénèse, il faudrait peut-être se pencher sur des facteurs comme le facteur de croissance insulinomimétique de type 1 (IGF-1) et la protéine 3 de liaison des IGF

(IGFBP-3), qui ont une incidence sur l'évolution des éléments du stroma.

Incidents au début de la vie

L'idée selon laquelle l'exposition à des substances cancérogènes lorsque le tissu mammaire est faiblement différencié entraînerait possiblement l'apparition d'un cancer du sein laisse supposer que la recherche portant sur le milieu in utero pourrait s'avérer valable. Il pourrait en outre être utile de faire des études plus poussées au sujet de l'incidence de l'alimentation au sein sur le risque de cancer du sein d'une personne.

Approches méthodologiques

Un intérêt renouvelé à l'égard des approches méthodologiques pourrait améliorer les recherches sur l'étiologie du cancer du sein et les facteurs de risque. Il est possible que si l'on accordait plus de poids à l'interprétation créative des données qui proviennent des études de surveillance, des recherches sur les animaux et des analogies établies entre le cancer du sein et d'autres affections et facteurs de risque, de nouvelles hypothèses prometteuses verraient le jour. Il faudrait élaborer des méthodes qui permettent d'établir avec plus d'exactitude le moment de l'exposition. Il faut pouvoir déterminer les expositions pendant toute la vie d'un sujet en fonction d'éléments de son développement (p. ex., les périodes prénatale et périnatale, l'apparition des premières règles, la première grossesse portée à terme, la ménopause). Il faudrait en outre élaborer des méthodes innovatrices de la détermination de l'exposition au cours des premiers stades de la vie. Il faut des marqueurs biologiques propres à permettre des mesures plus précises des doses internes lorsqu'on étudie l'exposition. De plus, maintenant que la pathologie repose davantage sur le recours aux techniques moléculaires, il pourrait être possible d'effectuer plus de recherches ayant pour objet les sous-groupes de la maladie, et vu que le génome humain a été publié récemment, il pourrait en outre être possible de pousser davantage les recherches sur les questions d'influences génétiques. En dernier lieu, il faudrait accorder plus d'attention à l'étude des points intermédiaires du cancer du sein, par exemple la densité mammographique.

Recherches futures

En vue de contribuer à combler les lacunes dans nos connaissances au sujet de l'étiologie du cancer du sein, il faudrait :

- Des études qui analysent les mécanismes de la carcinogénèse du sein, y compris l'apoptose et les facteurs qui ont une incidence sur le processus apoptogène, ainsi que l'hypothèse ayant pour objet l'antigène fœtal
- Des études qui examinent les substances environnementales et industrielles, y compris les plastifiants, les organohalogénés, les métaux lourds comme le cadmium, les HAP, les biocides, les nitrosamines, les paraffines chlorées, le sous-produit de stérilisation de l'eau appelé MX et le styrène
- Des études qui examinent l'exposition aux produits pharmaceutiques, notamment les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine et les médicaments tricycliques
- Des études qui examinent des virus, surtout le virus d'Epstein-Barr et le virus de la tumeur mammaire de la souris
- Des études qui examinent à l'échelle collective ou sociale les déterminants du risque de cancer du sein qui peuvent être plus susceptibles de se prêter aux interventions dans le domaine de la santé publique
- Des études qui examinent les hormones, les facteurs de croissance insulinomimétiques de même que les sous-types et les variantes de récepteurs et de protéines de liaison
- Des approches méthodologiques qui mettent l'accent sur l'interprétation créative des données qui proviennent des études de surveillance, des recherches sur les animaux et des analogies établies entre le cancer du sein et d'autres affections et facteurs de risque afin de produire de nouvelles hypothèses
- Des méthodes qui permettent d'établir les moments d'exposition pendant toute la vie d'un sujet en fonction d'éléments de son développement
- Élaborer des méthodes qui mesurent l'exposition au cours des premiers stades de la vie
- Recourir à des biomarqueurs pour mesurer avec plus d'exactitude l'exposition
- Élaborer des méthodes qui évaluent les mutations génétiques et les polymorphismes et permettent d'examiner les interactions génétiques et environnementales
- Examiner davantage les interactions entre les éléments des pairs de facteurs de prédisposition et de substances cancérogènes qui sont reliés sur le plan biologique
- Recourir à des données de microéchantillons d'ADN pour classer les affections par type
- Recourir aux points intermédiaires de cancer du sein, par exemple la densité mammographique.

— CHAPITRE 10 —
Examen du mécanisme d'action de certains facteurs de risque étiologiques de cancer du sein

Rosemonde Mandeville, MD, PhD

Cette recension d'écrits analyse les mécanismes biologiques reliés avec quatre facteurs de risque étiologiques de cancer du sein : les champs électromagnétiques, l'alcool, les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les organochlorés. L'auteur a examiné tous les articles pertinents publiés jusqu'en août 2000.

La recension présente d'abord une description des étapes de la carcinogénèse, puis suit une discussion des mécanismes d'action reliés à chacun des facteurs de risque. (La recension originale se termine par un glossaire.)

Les étapes de la carcinogénèse

Il est reconnu que le cancer est une maladie multifactorielle et extrêmement complexe qui est causée, d'une part, par des déséquilibres endogènes ou autres du métabolisme, lesquels sont subordonnés à l'âge ou à la constitution génétique et, d'autre part, par une vaste gamme de facteurs exogènes dont l'alimentation, le style de vie et l'exposition au rayonnement ionisant et à des produits chimiques naturels ou synthétiques. On estime en outre que le cancer découle d'un processus constitué de plusieurs étapes où un grand nombre de facteurs endogènes et exogènes interagissent, simultanément ou les uns après les autres, et perturbent de la sorte la croissance et la division cellulaires normales.

Lorsqu'on conçoit de nouvelles démarches de prévention du cancer, il importe de réaliser que la plupart des cancers évoluent progressivement sur une longue période en apparaissant d'abord sous forme de lésions précancéreuses bénignes qui deviendront lentement un cancer. Lorsqu'on se penche sur l'effet de plusieurs produits chimiques et de certains rayonnements de même que de certains virus (rétrovirus à ADN et à ARN), l'évolution du cancer peut être divisée en trois principaux stades ou principales périodes : l'initiation, la promotion et la progression.

- *Initiation : La conversion de certaines cellules normales en cellules précancéreuses.* Au début de ce stade, un changement rapide et irréversible qui pourrait agir sur le matériel génétique d'une cellule cible rare se produit (p. ex., des altérations de 6 gènes spécifiques ou plus sur les 100 000 gènes d'une cellule). L'initiation a lieu lorsqu'un produit chimique ou un autre agent génotoxique endommage l'ADN de la cellule et entraîne des modifications de la composition de base de l'ADN ou des réarrangements géniques. Des erreurs aléatoires de la réplication de l'ADN, l'effet mutagène d'un produit chimique (ou de son métabolite) sur l'ADN, l'activation d'oncogènes cellulaires ou d'autres mécanismes, dont l'action indirecte de la cytotoxicité chronique (qui aboutit à la régénération cellulaire et à des erreurs naturelles de la reproduction des cellules), peuvent aussi avoir pour conséquence le déclenchement du stade d'initiation. L'initiation peut être modulée par des facteurs qui altèrent la réparation de l'ADN et la surveillance immunitaire sur le plan de leur efficacité. Dans le cas où des produits chimiques nécessitent une

activation métabolique, l'initiation peut subir l'influence des facteurs qui modifient le métabolisme.

- *Promotion : La conversion des cellules précancéreuses en cellules cancéreuses.* C'est à ce stade que la cellule « transformée » prolifère et traverse divers états pathologiques (p. ex., hyperplasie, néoplasie) qui débouchent tôt ou tard sur l'apparition d'une tumeur maligne. Le stade de la promotion est caractérisé par la modification de l'expression de gènes et par la croissance des cellules initiées. Les lésions prénéoplastiques identifiables sur le plan histologique se déclarent à ce stade. La plupart de ces lésions n'évoluent pas, mais certaines (une seule suffit) pourraient connaître d'autres modifications génétiques et engendrer une population de cellules qui ne répondent plus aux contrôles de taille de la population cellulaire. Cette croissance autonome donne naissance à une tumeur. D'autres changements doivent toutefois se produire avant que la tumeur ne se propage (métastase).
- *Progression : L'apparition des tumeurs.* Il s'agit d'un stade d'évolution autogène, mais l'apparition des tumeurs peut être modulée par l'alimentation ou par d'autres médicaments et xénobiotiques. Le stade de progression est caractérisé par des modifications du nombre et/ou du réarrangement des chromosomes et il provoque un taux de croissance accru, l'invasion de tissus sains et la métastase.

Les stades d'initiation et de promotion reposent en soi sur plusieurs stades et ils peuvent faire intervenir des mécanismes distincts. Certaines de ces modifications sont réversibles et d'autres ne le sont pas, mais elles sont probablement toutes sensibles à une variété de facteurs de modulation qui sont susceptibles de promouvoir ou d'inhiber les processus modificateurs. De même, ce ne sont pas nécessairement toujours les mêmes agents cancérogènes qui induisent les changements génétiques tout au long du processus néoplasique, et ceux-ci peuvent ne pas agir directement sur le matériel génétique de la cellule. Par exemple, la dioxine ne modifie pas l'ADN directement mais n'en demeure pas moins un cancérogène puissant. Certains agents semblent intervenir selon un mécanisme par récepteur. Même si un agent cancérogène n'endommage pas directement l'ADN d'une cellule, il y a *toujours* des modifications de l'expression de gènes pendant la carcinogénèse.

Mécanismes biologiques

Lorsque les cellules de l'humain sont exposées à des agents cancérogènes chimiques ou physiques, elles sont soumises à des modifications de l'ADN (mutations) et à des modifications de l'expression des gènes. Un certain nombre de mécanismes moléculaires et cellulaires pourraient agir de concert avec les quatre différents agents à l'étude dans le présent chapitre.

Champs électromagnétiques

Dans les 160 études recensées, il est généralement reconnu que les champs électromagnétiques à fréquence extrêmement basse ne transmettent pas suffisamment d'énergie aux cellules pour endommager directement l'ADN. Il est toutefois possible que certains procédés cellulaires altérés par l'exposition aux champs électromagnétiques à fréquence extrêmement basse (par exemple les procédés qui ont trait aux radicaux libres) aient une incidence indirecte sur la structure de l'ADN. La plupart des chercheurs se sont efforcés de découvrir des bris de brins et d'autres aberrations chromosomiques, y compris l'échange de chromatides sœurs, la formation de micronuclei et/ou des effets sur la réparation de l'ADN.

Les données probantes qui ont trait à la transduction de signal indiquent que les champs magnétiques < 100 :T et les champs électriques < 1 mV/m sont susceptibles d'avoir une incidence sur un certain nombre de mécanismes des cellules mammélienes qui sont reliés à la transduction de signal. La plupart des études, y compris celles qui semblent avoir été effectuées soigneusement, font état de recherches menées dans des laboratoires uniques, et il est impossible de considérer les résultats comme concluants. Le blocage des effets antiprolifératifs a été reproduit à 1,2 :T, quoique l'importance physiologique de cette incidence soit inconnue.

Les études préliminaires qui portent sur les cellules transformées d'un cancer du sein indiquent que les expositions aux champs électromagnétiques à fréquence extrêmement basse peuvent l'emporter sur les effets de la mélatonine et du tamoxifène au chapitre de la régulation de la croissance des cellules. Cet effet des champs électromagnétiques à fréquence extrêmement basse semble intervenir lors d'expositions aux champs magnétiques dans l'environnement. Plusieurs autres laboratoires ont présenté des constatations semblables lors de réunions nationales, mais les résultats n'étaient pas publiés. L'importance de ces constatations pour la santé humaine n'est pas claire, mais compte tenu de l'ampleur de l'incidence du cancer du sein, il est tout à fait justifié qu'on fasse plus de recherches dans ce domaine.

Alcool

On a proposé plusieurs mécanismes pour expliquer le rôle potentiel de la consommation d'alcool dans l'étiologie du cancer du sein. Les données probantes ne suffisent toutefois pas à appuyer ces mécanismes ou encore à expliquer correctement les caractéristique du lien.

Wright et ses collaborateurs ont proposé un modèle explicite de radicaux libres oxygénés issus de l'effet de l'alcool (produits par la réduction partielle d'oxygène) qui s'appuie sur des activités conjuguées des enzymes métaboliques. L'action directe du cytochrome P-450 2E1 sur l'éthanol dans la glande mammaire pourrait constituer une autre source de radicaux libres oxygénés cancérogènes. Bien que le rôle joué par les radicaux libres oxygénés dans la carcinogénèse est toujours en voie d'être établi, l'amélioration apportée à plusieurs cancers, dont le cancer du sein, suite à l'administration d'antioxydants, met en évidence l'importance de corroborer ce mécanisme. Les radicaux libres oxygénés issus de l'alcool pourraient intervenir à plusieurs stades de l'évolution du cancer du sein. Par exemple, les radicaux libres oxygénés issus de l'alcool pourraient agir lors d'un stade précoce de la mutagénèse qui entraîne l'initiation de la tumeur et du cancer du sein, à des stades tardifs de la progression et de la transformation en un phénotype malin, ou encore, ils pourraient avoir une incidence sur la prolifération des cellules.

Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)

Le benz(a)pyrène, le dibenz(a)anthracène, et le 1-nitropyrène sont des exemples d'agents cancérogènes, dont le lien avec le cancer du sein a été reconnu dans un contexte expérimental, qui induisent et encouragent l'altération de l'ADN par l'accroissement de la production de pro-oxydants intracellulaires et par l'adduction directe à l'ADN. Le sein est logé dans un dépôt graisseux important qui accumule et concentre les hydrocarbures aromatiques polycycliques et peut les transformer en métabolites cancérogènes. Les cellules canalaires concentrent ces métabolites et peuvent constituer en soi les cellules ciblées par la carcinogénèse.

Organochlorés

Les BPC, les dioxines et certains pesticides sont au nombre des exemples de composés organochlorés dont la lipophilie et la stabilité élevées ont favorisé la persistance à titre de polluants du milieu. Cette longévité est à l'origine de la contamination considérable de l'alimentation humaine qui persiste toujours bien après l'utilisation des organochlorés. L'exposition à ces composés avant et peu après la naissance peut perturber le développement du système endocrinien et des organes qui répondent aux signaux hormonaux, et c'est pourquoi on les appelle « agents d'environnement qui perturbent le système endocrinien ». Au cours des périodes de croissance rapide et du développement des seins, la sensibilité des cellules mammaires aux composés oestrogéniques est d'importance suffisante pour que la présence de xénoestrogènes permette d'augmenter considérablement le risque de cancer du sein. Les femmes qui sont exposées tôt dans la vie à ces composés pourraient présenter un risque accru d'affections et de troubles liés aux hormones, ce qui comprend non seulement le carcinome mammaire mais également les autres carcinomes du système reproducteur de même que l'endométriose et les troubles de la fertilité.

Recherches futures

En vue de contribuer à combler les lacunes dans nos connaissances au sujet des mécanismes biologiques qui interviennent dans le cancer du sein, il faudrait :

- Des études qui examinent les mécanismes moléculaires et cellulaires qui pourraient être à l'œuvre lorsque des personnes sont exposées aux champs électromagnétiques, aux HAP et aux organochlorés
- Des études qui examinent le rôle des radicaux libres oxygénés issus de l'alcool et des antioxydants dans l'apparition du cancer du sein
- Des études qui traitent de l'effet de l'exposition aux organochlorés tôt dans la vie
- Des études qui examinent les interactions génétiques et environnementales
- Des études qui tirent profit de données relatives aux microéchantillons d'ADN pour déterminer quelles protéines sont impliquées dans la carcinogénèse des cancers du sein
- Des études destinées à élaborer de nouveaux marqueurs biologiques de l'exposition (p. ex., des polymorphismes sur les gènes qui codent pour les enzymes du cytochrome P-450, le catéchol-o-méthyltransférase)
- Des études qui examinent l'effet des champs électromagnétiques sur le bilan hormonal et sur les gènes qui régissent les œstrogènes et les androgènes.

— CHAPITRE 11 —
L'étiologie et la prévention du cancer du sein d'un point de vue évolutionniste

Katherine E. Wynne-Edwards, PhD

Cette recension d'écrits analyse la biologie évolutionniste du sein et le lien entre l'étiologie du cancer du sein et les transformations qui se sont produites au chapitre du style de vie ces 10 000 dernières années. L'auteur a examiné les documents publiés entre 1966 et octobre 2000.

La recension présente d'abord l'historique de la perspective évolutionniste, puis suit une discussion des divers facteurs de risque à la lumière de cette perspective, y compris les œstrogènes endogènes, l'alimentation, la nulliparité, l'allaitement tardif, la vulnérabilité du tissu mammaire aux agents cancérogènes et les problèmes qui apparaissent suite à la reproduction. La recension présente en outre une discussion de l'émergence du cancer du sein comme d'une conséquence de l'évolution, et se termine par des recommandations au sujet de recherches futures.

La perspective évolutionniste

La perspective évolutionniste sur laquelle repose cette recension puise son fondement dans le travail de Charles Darwin et de certains chercheurs plus contemporains. Une recension portant précisément sur ce sujet a été élaborée parce que les concepts de l'évolution darwinienne et leur valeur prédictive à l'égard de l'étiologie des affections sont en grande partie incompris des professionnels de la médecine et de l'épidémiologie.

La biologie évolutionniste présente un paradigme à partir duquel il est aussi plausible que cohérent d'établir un lien entre l'apparition des lignées cellulaires du cancer du sein à titre de cancer clinique, le rôle essentiel du hasard dans l'incidence de cancer du sein, et les risques liés au style de vie reconnus et subordonnés à la civilisation occidentale moderne. La biologie évolutionniste permet en outre de prévoir quelles orientations de la recherche sur la prévention et le traitement seront compatibles avec notre biologie et quelles orientations joueront contre les principes darwiniens. La perspective évolutionniste est donc à la fois intégrée et normative.

Les risques liés au style de vie

Nos gènes, comparativement à ceux de nos ancêtres chasseurs cueilleurs, demeurent inchangés. Les Nord-Américaines contemporaines présentent toutefois une incidence de cancer du sein accrue et croissante. La perspective évolutionniste propose que la majorité des risques connus de cancer du sein qui sont liés au style de vie découlent des modifications récentes de la vie des femmes aux chapitres de la culture et de la reproduction. Ces modifications rassemblées ont entraîné ce qui suit :

- Une augmentation de notre exposition à l'œstrogène endogène, un faible agent cancérogène, en raison de l'apparition précoce des premières règles, de la pauciparité, de l'allaitement abrégé et de la manipulation hormonale pharmaceutique.
- Une augmentation de la proportion de nos vies passée à des stades de la biologie du développement

du tissu mammaire où le taux de mitose est élevé (les cellules du tissu mammaire qui ne se sont jamais différenciées pour produire du lait se divisent 20 fois plus souvent que les cellules qui ont acquis le phénotype terminal).

L'émergence du cancer du sein

La biologie évolutionniste semble indiquer que notre propre biologie constitue depuis toujours le facteur de risque le plus important relativement à l'incidence du cancer du sein.

- Il y a toujours eu des erreurs dans la réplication de l'ADN. En vérité, les mutations aléatoires (les erreurs de copie de même que les dommages mécaniques et chimiques) sont la cause fondamentale de la variation génétique.
- La présence d'œstrogène (et/ou d'autres cancérogènes) augmentera la fréquence des mutations chez des personnes pendant toute leur vie. Les erreurs de mutation augmenteront donc en nombre et s'accumuleront tandis que les personnes avanceront en âge, et par conséquent, l'incidence de cancer du sein augmentera avec l'âge.
- Un nombre croissant de divisions cellulaires augmentera proportionnellement le risque de mutation dans le tissu. Le tissu mammaire n'ayant jamais produit de lait affiche ainsi un taux élevé de mitose, ce qui favorisera l'accumulation aléatoire des mutations qui entraînent le cancer du sein.
- L'œstrogène est un signal puissant de la différentiation mitotique auquel répond le tissu mammaire.

Dans les civilisations occidentales modernes, nous présentons un taux nutritionnel élevé qui stimule les ovaires, un faible taux de fertilité entraîné par des moyens de contraception efficaces, et une population de plus en plus âgée de femmes qui retardent ou évitent la procréation. Une part des cas de cancer du sein est sans aucun doute attribuable aux attaques des agents cancérogènes synthétiques du milieu. La majorité des cas s'expliquent toutefois par des causes « naturelles » — non pas souhaitables, mais naturelles.

On ne pourra jamais établir de lien de causalité unique pour expliquer le cancer du sein. De façon très concrète, il apparaît que chaque cancer du sein est unique, et chaque cas est composé de malchance à titre d'ingrédient essentiel. Il est vrai qu'un grand nombre de facteurs environnementaux et endogènes modulent ce risque, mais le risque demeurera toujours. La prévention primaire du cancer du sein doit s'appuyer sur une compréhension claire des règles qui gouvernent l'émergence de ce cancer.

Les hypothèses qui tirent profit de la biologie évolutionniste se prêtent aux essais et à la validation empiriques. Si ces hypothèses évolutionnistes sont validées, les facteurs de risque endogènes proposés par la biologie évolutionniste pourraient en dernière analyse offrir la meilleure explication de l'incidence du cancer du sein. La perspective évolutionniste présentera des orientations de recherche et d'intervention pour réduire l'incidence de cancer du sein qui seront compatibles avec notre biologie.

Recherches futures

En vue de contribuer à combler les lacunes dans nos connaissances au sujet du lien entre la biologie évolutionniste et l'étiologie du cancer du sein, il faudrait :

- Des études méta-analytiques qui tirent profit des meilleures estimations mathématiques du risque pour analyser les données épidémiologiques existantes d'un point de vue évolutionniste : les risques étiologiques connus doivent alors être révisés suivant le taux de mutation et le nombre de divisions cellulaires dans le tissu mammaire tout en intégrant les modifications relatives à l'apparition des premières règles, à l'âge à la première grossesse portée à terme, etc.
- Des travaux de recherche fondamentale qui portent sur la différentiation normale et provoquée du tissu mammaire : il faudrait peut-être modifier plusieurs des risques de cancer du sein liés au style de vie que nous avons considérés jusqu'ici comme non modifiables. (Bien qu'il ne convienne pas de suggérer que les Nord-Américaines contemporaines portent leurs enfants pendant l'adolescence, il pourrait être envisagé d'envoyer un signal endocrinien à leur tissu mammaire qui permette la différentiation de ces cellules afin qu'elles acquièrent le phénotype terminal et par conséquent que le nombre de divisions cellulaires et le risque soient réduits à vie.)
- Des collaborations interdisciplinaires : des spécialistes de la biologie évolutionniste, de la diversité des espèces et de la sélection naturelle des populations d'organismes unicellulaires pourraient travailler en collaboration avec les chercheurs en oncologie pour mettre en application leurs modèles et leurs perspectives en vue de prévoir l'émergence du cancer du sein clinique et les réactions du cancer et des cellules précancéreuses.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS DE RECHERCHES FUTURE

Kristan Aronson, PhD, Christine Friedenreich, PhD, Mark Goldberg, PhD

Les recensions d'écrits qui ont été élaborées par le Groupe de travail sur la prévention primaire du cancer du sein mettent en lumière plusieurs lacunes dans nos connaissances de l'étiologie du cancer du sein. Les recherches nécessaires pour combler ces lacunes peuvent être envisagées par rapport à des questions de fond ou à des questions méthodologiques.

Questions de fond

Les auteurs du document intitulé *Review of Lifestyle and Environmental Risk Factors for Breast Cancer* ont constaté que d'autres recherches sont justifiées dans une certaine mesure dans chacun des domaines examinés :

- L'alimentation
- La consommation d'alcool
- Les facteurs anthropométriques
- L'activité physique
- Le tabagisme actif et l'exposition à la fumée de tabac ambiante
- Les expositions professionnelles
- L'exposition aux champs électromagnétiques
- Les organochlorés
- Les approches méthodologiques et hypothèses qui prennent tournure
- Les mécanismes biologiques qui interviennent dans le cancer du sein
- L'étiologie évolutionniste du cancer du sein

Il faut faire plus d'études de tous genres : des études biologiques, des études méta-analytiques, et des études épidémiologiques d'observation. Des études d'intervention sont en outre nécessaires, surtout dans les domaines de l'alimentation, du contrôle du poids et de l'activité physique.

Le fait que 65 % à 70 % des cas de cancer du sein récemment diagnostiqués ne soient reliés à aucun des facteurs de risque reconnus à l'exclusion de l'âge indique qu'il faut faire encore beaucoup de recherches dans le domaine de l'étiologie. Le Groupe de travail recommande que les chercheurs envisagent d'entreprendre des recherches qui satisfont aux critères suivants :

- *Des études qui analysent les mécanismes biologiques sous-jacents du cancer du sein en vue de préciser les voies mécanistiques par lesquelles les divers facteurs ont une incidence sur le risque de cancer du sein.* Une pareille précision permettrait la réalisation d'études d'intervention sur la prévention du cancer et aiderait à répondre à des questions au sujet de l'effet possiblement bénéfique de certains nutriments et de certaines activités physiques.
- *Des recherches qui analysent des interactions génétiques et environnementales spécifiques.* L'étude des gènes qui codent pour le p53 et les systèmes enzymatiques du cytochrome P-450 serait utile au moment d'examiner quels rôles jouent l'alcool, le tabagisme et les agents

chimiques d'environnement dans l'apparition du cancer du sein.

- *Des études qui tiennent compte de l'état ménopausique et du bilan de récepteurs d'œstrogènes et de progestérones.*
- *Des études qui prêtent attention aux différents sous-groupes de la population.* Il faut faire de pareilles études parce que ces sous-groupes présentent vraisemblablement des liens différents quant à l'étiologie et au risque, surtout pour ce qui est des facteurs anthropométriques.
- *Des recherches qui analysent les substances ou les situations qui peuvent perturber l'équilibre hormonal et par conséquent entraîner le cancer du sein.* De telles recherches seraient particulièrement utiles dans les domaines des expositions professionnelles, des expositions aux agents d'environnement et des expositions aux champs électromagnétiques.
- *Des recherches qui donnent une idée de la biologie du sein.* Les travaux dans le domaine de la différentiation normale et provoquée du tissu mammaire permettraient peut-être de concevoir un signal endocrinien qui pourrait entraîner la diminution à vie du nombre de divisions cellulaires et du risque de cancer du sein.
- *Davantage de projets de collaboration multidisciplinaire.* Des études qui réunissent des spécialistes en épidémiologie, en biologie moléculaire, en biologie évolutionniste, en chimie et en pathologie pourraient augmenter les chances que les chercheurs découvrent les causes du cancer du sein. Il faut mettre l'accent sur des projets multidisciplinaires qui mettent à l'essai ou produisent des hypothèses ayant pour objet l'étiologie du cancer du sein. De tels projets pourraient permettre d'expliquer des mécanismes biologiques, de cerner les sous-groupes de femmes qui courent un risque plus élevé que la moyenne d'être atteintes d'un cancer du sein, et en bout de ligne, de réduire l'incidence du cancer du sein.

Questions méthodologiques

Le Groupe de travail est d'avis qu'il faut apporter des améliorations à la méthodologie de recherche. Plus particulièrement, en vue de clarifier le lien entre certains facteurs de risque et le cancer du sein, il faut réaliser des études qui sont conçues pour recueillir des renseignements plus précis au sujet des expositions et qui sont plus puissantes statistiquement afin de pouvoir détecter de faibles augmentations du risque relatif. Lorsqu'un type d'exposition est très répandu, de faibles augmentations du risque relatif pourraient représenter un grand nombre de cas de cancer du sein évitables. Le Groupe de travail recommande que les chercheurs tiennent compte des améliorations méthodologiques que voici :

- *Des méthodes d'évaluation plus précises et complètes qui déterminent avec exactitude l'exposition aux facteurs de risque.* Par exemple, les données sur la consommation d'alcool doivent être recueillies à différents âges, tandis que les données sur l'activité physique doivent être recueillies pour chacun des types d'activité (p. ex., activités professionnelles, ménagères et récréatives) et pendant toute la vie du sujet (p. ex., de l'enfance à l'année de référence). Plusieurs études pourraient tirer profit de données relatives à l'exposition au début de la vie et à l'exposition en rapport avec certains événements du développement.
- *Des analyses des tendances du rapport entre l'exposition et les réactions qui tiennent compte des erreurs qui se rattachent aux évaluations rétrospectives de l'exposition.* Toutes les études pourraient en fait tirer profit du recours à des méthodes statistiques qui tiennent compte des erreurs de mesure. Les futures études de recherche devront en outre faire un examen plus complet de la confusion et de la modification de l'effet qu'entraînent d'autres facteurs.
- *Une utilisation élargie et plus précise des marqueurs biologiques.* Dans le cas de l'exposition professionnelle, les marqueurs biologiques pourraient servir à repérer les expositions fugitives à des composés très réactifs. De plus, l'élaboration et l'utilisation continues des marqueurs d'affection doivent être encouragées en vue d'aborder la question de l'hétérogénéité possible du risque entre les sous-types de cancer du sein.

C'est chose certaine que la réalisation du genre de recherches nécessaires pour expliquer de quelle façon les divers facteurs ont une incidence sur le risque de cancer du sein est exigeante en main-d'œuvre, prend beaucoup de temps et pose des défis aux chercheurs. Néanmoins, compte tenu de l'augmentation continue de l'incidence de cancer du sein et du fardeau que la maladie impose aux personnes, aux familles, au système de soins de santé et à la société, la recherche qui finira par aboutir à l'élaboration de stratégies de prévention est extrêmement valable.

Références

1. Institut national du cancer du Canada, *Statistiques canadiennes sur le cancer 2000*, Toronto, Canada, avril 2000.
2. Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs et Comité directeur des guides de pratique clinique pour la prise en charge et le traitement du cancer du sein de l'Initiative canadienne sur le cancer du sein, *La chimioprévention du cancer du sein*, document non publié.
3. Bureau du cancer, *Le cancer du sein au Canada, 2000*, Ottawa, Laboratoire de lutte contre la maladie, Santé Canada, 1999.
4. Feuer EJ, Wun LM. How much of the recent rise in breast cancer incidence can be explained by increases in mammography utilization? A dynamic population model approach. *Am J Epidemiol* 1992;136:1423-36.
5. Centre international de recherche sur le cancer, *Cancer incidence in five continents*, Lyon, Oxford University Press, 1992.
6. Organisation mondiale de la santé, *WHO cancer mortality databank*.
7. Reynolds T. Declining breast cancer mortality: What's behind it? [news] *J Natl Cancer Inst* 1999;91:750-3.
8. Mettlin C. Global breast cancer mortality statistics. *CA Cancer J Clin* 1999;49:138-44.
9. Kelsey JL, Bernstein L. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Annu Rev Public Health* 1996;17:47-67.
10. La Vecchia C, Negri E, Levi F, Decarli A. Age, cohort-of-birth, and period-of-death trends in breast cancer mortality in Europe [lettre]. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:732-4.
11. Will BP, Le Petit C, Berthelot JM, Tomiak EM, Verma S, Evans WK. Diagnostic and therapeutic approaches for nonmetastatic breast cancer in Canada, and their associated costs. *Br J Cancer* 1999;79:1428-36.
12. Rockhill B, Weinberg CR, Newman B. Population attributable fraction estimation for established breast cancer risk factors: considering the issues of high prevalence and unmodifiability [see comments]. *Am J Epidemiol* 1998;147:826-33.
13. Kelsey JL, Gammon MD. The epidemiology of breast cancer. *CA Cancer J Clin* 1991;41:146-65.
14. Futreal PA, Liu Q, Shattuck-Eidens D, Cochran C, Harshman K, et al. BRCA1 mutations in primary breast cancer and ovarian carcinomas. *Science* 1994;266:120-2.
15. Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, Willett W. *Breast cancer* (1) [see comments]. *N Engl J Med* 1992;327:319-28.
16. Byrne C. Risks for major cancers—breast. In: Harras A, editor. *Cancer: rates and risks*. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health; 1996. p. 120-3.
17. John EM, Kelsey JL. Radiation and other environmental exposures and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15:157-63.
18. Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001;344:276-85
19. Malone KE, Daling JR, Weiss NS. Oral contraceptives and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15:80-97.
20. Lipworth L, Bailey LR, Trichopoulos D. History of breast-feeding in relation to breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:302-12.

— ANNEXE —
Recommandations (par sujet)

L'alimentation

En vue de contribuer à combler les lacunes dans nos connaissances au sujet du lien entre le cancer du sein et l'alimentation, il faudrait :

- Des méthodes améliorées d'évaluation alimentaire
- Des méthodes statistiques qui tiennent compte des erreurs de mesure
- Des études d'observation et d'intervention qui tirent davantage profit des marqueurs biologiques de l'exposition alimentaire de longue durée
- Des études épidémiologiques d'observation qui portent avant tout sur l'évaluation des expositions et des habitudes alimentaires au début de la vie
- Des études épidémiologiques d'observation qui (1) comprennent des sujets appartenant aux minorités ethniques et raciales, (2) se penchent sur la modification et le contrôle de l'effet des facteurs confusionnels, et (3) étudient davantage les sous-types de nutriments (p. ex., les acides gras alimentaires)
- Des études d'intervention qui portent sur des modifications spécifiques de régime alimentaire et sur les points à moyenne et longue échéances
- Plus de recherche sur les mécanismes biologiques sous-jacents qui pourraient être à l'œuvre

La consommation d'alcool

En vue de contribuer à combler les lacunes dans nos connaissances au sujet du lien entre le cancer du sein et l'alcool, il faudrait :

- Des études qui évaluent la consommation d'alcool pendant toute la vie et prévoient des mesures détaillées de la consommation d'alcool à différents âges de même que des mesures de la durée des périodes de consommation
- Des études qui définissent et distinguent clairement les femmes préménopausées et ménopausées et analysent séparément les données relatives à chacun de ces groupes puisque ces sous-populations diffèrent vraisemblablement en étiologies et en facteurs de risque et que la consommation d'alcool pourrait avoir un effet différent sur chacune d'elles
- Des renseignements détaillés sur le bilan des récepteurs (bilans d'œstrogènes, de progestérones, et peut-être d'autres)
- Des études qui se penchent sur les interactions statistiques entre l'alcool et les autres facteurs de risque, plus particulièrement, les interactions avec d'autres marqueurs biologiques moléculaires comme les gènes qui codent pour le p53, les systèmes du cytochrome P-450, etc.

Les facteurs anthropométriques

En vue de contribuer à combler les lacunes dans nos connaissances au sujet du lien entre le cancer du sein et les facteurs anthropométriques, il faudrait :

- Des méthodes nouvelles et améliorées d'évaluation des facteurs anthropométriques pour veiller à ce que les résultats soient normalisés, fiables et validés
- Un examen plus complet de la confusion et de la modification de l'effet entraînées par les autres facteurs de risque

- Des études épidémiologiques d'observation conçues pour saisir les mesures anthropométriques des sujets de l'étude pendant toute leur vie afin de pouvoir étudier l'incidence des fluctuations pondérales
- Des analyses de données qui prennent en compte les mécanismes biologiques sous-jacents
- Accorder plus d'attention aux différents sous-groupes de la population puisque le risque des personnes qui appartiennent à ces minorités pourrait être relié différemment à ces facteurs anthropométriques
- Des études de prévention de cancer du sein qui portent sur les interventions pour favoriser la perte de poids et sur les points intermédiaires du cancer du sein, d'autant que des données probantes indiquent déjà que l'adoption de stratégies de contrôle du poids pendant toute la vie réduira le risque de cancer du sein postménopausique
- Des études d'intervention qui portent sur les modifications du régime alimentaire, l'activité physique et le contrôle du poids en vue d'examiner la contribution relative de chacun de ces facteurs de risque à la diminution du risque de cancer du sein
- Des recherches qui clarifient le fonctionnement des nombreux mécanismes biologiques
- Des études qui intègrent des mesures biologiques de déterminants théoriques du risque afin que les liens qui unissent ces biomarqueurs aux facteurs anthropométriques puissent être étudiés comme il se doit
- Des recherches qui portent sur les interventions, les stratégies et les politiques qui visent à favoriser le contrôle du poids comme moyen de prévention primaire du cancer du sein

L'activité physique

En vue de contribuer à combler les lacunes dans nos connaissances au sujet du lien entre le cancer du sein et l'activité physique, il faudrait :

- Des méthodes améliorées de mesure qui saisissent tous les *types* d'activité physique (p. ex., activités professionnelles, ménagères et récréatives) et qui permettent d'évaluer tous les *paramètres* de l'activité (p. ex., fréquence, intensité et durée) pendant la *vie entière* des sujets (p. ex., de l'enfance à l'année de référence)
- Plus d'études épidémiologiques d'observation qui reposent sur de meilleures mesures de l'activité physique, qui incluent tous les facteurs de confusion possibles et qui examinent l'effet de l'activité physique dans chacun des sous-groupes de la population pour évaluer la modification de l'effet dans toute son amplitude
- Plus de recherches qui portent sur les mécanismes biologiques sous-jacents afin de préciser les voies mécanistiques par lesquelles l'activité physique a une incidence sur le risque de cancer du sein et de rendre possible la réalisation d'études d'intervention qui traitent d'activité physique et de prévention du cancer
- Des études qui permettraient la formulation de prescriptions plus précises au sujet du type et du niveau d'activité physique ainsi que de la période pour pratiquer ces activités qui seraient susceptibles de réduire le risque de cancer du sein (les études d'intervention constitueraient l'ultime objectif à atteindre dans le domaine des recherches futures qui traitent d'activité physique et de prévention du cancer du sein).

Le tabagisme actif et l'exposition à la fumée de tabac ambiante

En vue de contribuer à combler les lacunes dans nos connaissances au sujet du lien entre le cancer du sein et l'exposition à la fumée de tabac, il faudrait :

- Des études qui définissent clairement les femmes préménopausées et ménopausées et analysent séparément les données relatives à chacun de ces groupes puisque ces sous-populations diffèrent vraisemblablement en étiologies et en facteurs de risque et que la fumée du tabac pourrait avoir un effet différent sur chacune d'elles
- Des renseignements détaillés sur le bilan des récepteurs (bilans d'œstrogènes, de progestérones, et peut-être d'autres)
- Des données biologiques détaillées pour déterminer s'il y a des interactions génétiques et environnementales spécifiques (p. ex., des gènes qui codent pour le p53 et les systèmes enzymatiques du cytochrome P-450 ou le bilan d'acétylisation)

Les expositions professionnelles

En vue de contribuer à combler les lacunes dans nos connaissances au sujet du lien entre le cancer du sein et les expositions professionnelles, il faudrait :

- Recourir à des indicateurs perfectionnés des expositions professionnelles (surtout pour les « nouvelles » expositions comme les champs électromagnétiques)
- Élaborer des marqueurs biologiques de l'exposition pour les cas d'expositions fugitives à des composés très réactifs

- De meilleures analyses des tendances du rapport entre l'exposition et les réactions qui prennent en considération les facteurs d'erreur qui se rattachent aux évaluations rétrospectives de l'exposition
- Des études qui portent avant tout sur les données relatives à l'incidence et reposent autant que possible sur les cas confirmés par diagnostic histologique
- Des études qui prennent en considération le bilan des récepteurs d'œstrogènes et de progestérones des tumeurs et qui tiennent toujours compte de l'état ménopausique
- Une analyse des substances ou des situations qui pourraient déstabiliser l'équilibre hormonal

L'exposition aux champs électromagnétiques

En vue de contribuer à combler les lacunes dans nos connaissances au sujet du lien entre le cancer du sein et l'exposition aux champs électromagnétiques, il faudrait :

- Des études qui mesurent tous les facteurs de confusion pertinents et qui sont assez puissantes sur le plan statistique pour détecter de faibles risques excédentaires
- Des études qui tiennent compte de l'état ménopausique et du bilan des récepteurs d'œstrogènes
- Recourir à des sources plus précises de renseignements sur l'exposition

Les organochlorés

En vue de contribuer à combler les lacunes dans nos connaissances au sujet du lien entre le cancer du sein et l'exposition aux organochlorés, il faudrait :

- Une évaluation des expositions qui mesure l'exposition pendant les périodes cruciales pour la carcinogénèse du cancer du sein plutôt que l'exposition cumulative
- Élaborer et utiliser des méthodes qui examinent l'incidence qu'ont divers composés d'organochlorés. Par exemple, des chercheurs pourraient étudier uniquement certains contaminants tout en contrôlant d'autres substances et en jaugeant les niveaux de contaminants dans différents groupes de structure-activité (p. ex., produits oestrogéniques, androgéniques, semblables à la dioxine)
- Mettre à profit des techniques statistiques telle l'analyse en composantes principales pour estimer les effets conjoints des congénères
- Recourir à une démarche qui repose sur les équivalents toxiques totaux pour évaluer l'exposition aux effets de composés semblables à la dioxine, ou à une démarche d'équivalents oestrogéniques totaux
- Des études qui portent sur les déterminants d'effet qui ont une incidence sur le métabolisme des organochlorés ou qui suivent la même voie de carcinogénèse que les organochlorés. Les polymorphismes sur des gènes qui codent les enzymes du cytochrome du P-450, l'aromatase, le cathéchol-O-méthyltransférase, les récepteurs d'œstrogènes, et les récepteurs d'androgènes constitueraient de bons sujets à étudier dans le cadre de cette recherche
- Des études qui portent sur d'autres facteurs qui ont une incidence sur la concentration d'organochlorés dans le corps, comme l'indice de masse corporelle, la parité et les antécédents de lactation
- Des études qui portent sur les organochlorés et les contaminants qui perturbent le système endocrinien comme le tris(4-chlorophényl)méthane, le tris(4-chlorophényl)méthanol et les agents de surface à l'alkylphénol éthoxylé

Les approches méthodologiques et hypothèses qui prennent tournure

En vue de contribuer à combler les lacunes dans nos connaissances au sujet de l'étiologie du cancer du sein, il faudrait :

- Des études qui analysent les mécanismes de la carcinogénèse du sein, y compris l'apoptose et les facteurs qui ont une incidence sur le processus apoptogène, ainsi que l'hypothèse ayant pour objet l'antigène fœtal
- Des études qui examinent les substances environnementales et industrielles, y compris les plastifiants, les organohalogénés, les métaux lourds comme le cadmium, les HAP, les biocides, les nitrosamines, les paraffines chlorées, le sous-produit de stérilisation de l'eau appelé MX et le styrène
- Des études qui examinent l'exposition aux produits pharmaceutiques, notamment les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine et les médicaments tricycliques
- Des études qui examinent des virus, surtout le virus d'Epstein-Barr et le virus de la tumeur mammaire de la souris
- Des études qui examinent à l'échelle collective ou sociale les déterminants du risque de cancer du sein qui peuvent être plus susceptibles de se prêter aux interventions dans le domaine de la santé publique
- Des études qui examinent les hormones, les facteurs de croissance insulinomimétiques de

même que les sous-types et les variantes de récepteurs et de protéines de liaison
- Des approches méthodologiques qui mettent l'accent sur l'interprétation créative des données qui proviennent des études de surveillance, des recherches sur les animaux et des analogies établies entre le cancer du sein et d'autres affections et facteurs de risque afin de produire de nouvelles hypothèses
- Des méthodes qui permettent d'établir les moments d'exposition pendant toute la vie d'un sujet en fonction d'éléments de son développement
- Élaborer des méthodes qui mesurent l'exposition au cours des premiers stades de la vie
- Recourir à des biomarqueurs pour mesurer avec plus d'exactitude l'exposition
- Élaborer des méthodes qui évaluent les mutations génétiques et les polymorphismes et permettent d'examiner les interactions génétiques et environnementales
- Examiner davantage les interactions entre les éléments des pairs de facteurs de prédisposition et de substances cancérogènes qui sont reliés sur le plan biologique
- Recourir à des données de microéchantillons d'ADN pour classer les affections par type
- Recourir aux points intermédiaires de cancer du sein, par exemple la densité mammographique

Les mécanismes biologiques qui interviennent dans le cancer du sein

En vue de contribuer à combler les lacunes dans nos connaissances au sujet des mécanismes biologiques qui interviennent dans le cancer du sein, il faudrait :

- Des études qui examinent les mécanismes moléculaires et cellulaires qui pourraient être à l'œuvre lorsque des personnes sont exposées aux champs électromagnétiques, aux HAP et aux organochlorés
- Des études qui examinent le rôle des radicaux libres oxygénés issus de l'alcool et des antioxydants dans l'apparition du cancer du sein
- Des études qui traitent de l'effet de l'exposition aux organochlorés tôt dans la vie
- Des études qui examinent les interactions génétiques et environnementales
- Des études qui tirent profit de données relatives aux microéchantillons d'ADN pour déterminer quelles protéines sont impliquées dans la carcinogénèse des cancers du sein
- Des études destinées à élaborer de nouveaux marqueurs biologiques de l'exposition (p. ex., des polymorphismes sur les gènes qui codent pour les enzymes du cytochrome P-450, le catéchol-o-méthyltransférase)
- Des études qui examinent l'effet des champs électromagnétiques sur le bilan hormonal et sur les gènes qui régissent les œstrogènes et les androgènes

L'étiologie évolutionniste du cancer du sein

En vue de contribuer à combler les lacunes dans nos connaissances au sujet du lien entre la biologie évolutionniste et l'étiologie du cancer du sein, il faudrait :

- Des études méta-analytiques qui tirent profit des meilleures estimations mathématiques du risque pour analyser les données épidémiologiques existantes d'un point de vue évolutionniste : les risques étiologiques connus doivent alors être révisés suivant le taux de mutation et le nombre de divisions cellulaires dans le tissu mammaire tout en intégrant les modifications relatives à l'apparition des premières règles, à l'âge à la première grossesse portée à terme, etc.
- Des travaux de recherche fondamentale qui portent sur la différentiation normale et provoquée du tissu mammaire : il faudrait peut-être modifier plusieurs des risques de cancer du sein liés au style de vie que nous avons considérés jusqu'ici comme non modifiables. (Bien qu'il ne convienne pas de suggérer que les Nord-Américaines contemporaines portent leurs enfants pendant l'adolescence, il pourrait être envisagé d'envoyer un signal endocrinien à leur tissu mammaire qui permette la différentiation de ces cellules afin qu'elles acquièrent le phénotype terminal et par conséquent que le nombre de divisions cellulaires et le risque soient réduits à vie.)
- Des collaborations interdisciplinaires : des spécialistes de la biologie évolutionniste, de la diversité des espèces et de la sélection naturelle des populations d'organismes unicellulaires pourraient travailler en collaboration avec les chercheurs en oncologie pour mettre en application leurs modèles et leurs perspectives en vue de prévoir l'émergence du cancer du sein clinique et les réactions du cancer et des cellules précancéreuses